

Aus der Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes-
und Jugendalter der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. habil. Johannes Buchmann

Neurologisches Screening eines Patientenkollektivs mit Mehrfachbehinderung der evangelischen Pflege- und Fördereinrichtung Michaelshof

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von Constanze Pluta, geb. am 29.07.1986

Aus München

Rostock, 2017

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger, MBA

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Häßler, Gesellschaft für Gesundheit und Pädagogik mbH, Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Thome, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: PD Dr. med. Ingo Borggräfe, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilian-Universität München

Datum der Einreichung: 26.06.2017

Datum der Verteidigung: 29.11.2017

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	6
<i>Warum eine Untersuchung hinsichtlich Morbus Niemann- Pick Typ C?</i>	<i>6</i>
Intelligenzminderung	7
Definition	7
Spezielle Risiken	7
Ursachen	8
Erworbene Intelligenzminderung.....	9
<i>Infektionen</i>	<i>9</i>
<i>Asphyxie</i>	<i>10</i>
<i>Fetales Alkoholsyndrom</i>	<i>10</i>
Syndrome mit Intelligenzminderung (Auswahl).....	11
<i>Trisomie 21, M. Down</i>	<i>11</i>
<i>Prader-Willi- Syndrom und Angelmann- Syndrom</i>	<i>11</i>
<i>Morbus Gaucher.....</i>	<i>12</i>
Morbus Niemann- Pick Typ C.....	12
Geschichte	12
Epidemiologie.....	13
Ätiologie.....	13
Verlauf.....	14
<i>Perinatale Manifestation</i>	<i>15</i>
<i>Frühkindliche Manifestation.....</i>	<i>15</i>
<i>Spätkindliche Manifestation.....</i>	<i>15</i>
<i>Juvenile und adulte Form</i>	<i>16</i>
Aktueller Forschungsstand und mögliche Therapieansätze	17
Diagnostik.....	18
<i>Körperliche Untersuchung.....</i>	<i>19</i>
<i>Laborchemische Untersuchung.....</i>	<i>21</i>
<i>Hautbiopsie</i>	<i>21</i>
<i>Bewertung der Untersuchungen.....</i>	<i>21</i>
Fragestellungen.....	23
Hypothesen.....	24
Methoden.....	25
Vorgehen.....	25
<i>Intelligenzquotient</i>	<i>26</i>

Ergebnisse	28
Demographische Angaben.....	28
Körperlich neurologische Untersuchung	29
<i>Niemann-Pick-Suspicion-Index</i>	37
<i>Variable IQ- Indikator</i>	51
<i>Laborbefunde-Biomarker</i>	53
Diskussion	55
<i>Beantwortung Hypothese 1</i>	55
<i>Beantwortung Hypothese 2</i>	57
<i>Beantwortung Hypothese 3</i>	58
<i>Beantwortung Hypothese 4</i>	58
<i>Beantwortung Hypothese 5</i>	59
<i>Beantwortung Hypothese 6</i>	59
Studienkritik.....	60
Subjektiver Vergleich jüngerer und älterer Bewohner	60
Vergleich Kohorte mit Ataxie mit und ohne M. Niemann- Pick Typ C	61
Zusammenfassung.....	63
Anhang.....	65
Ethikantrag	65
Ethikvotum.....	72
Verwendeter Untersuchungsbogen.....	74
Patienteninformation	76
Niemann-Pick-Suspicion-Index	78
Thesen der Dissertation.....	79
Selbstständigkeitserklärung	80
Danksagung.....	81
Literaturverzeichnis.....	82

Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem neurologischen Screening und der körperlichen Untersuchung von Bewohnern der Pflege- und Fördereinrichtung Michaelshof der Diakonie in Rostock, die intelligenzgemindert sind. Der Michaelshof wurde Mitte des 19. Jahrhunderts gegründet, um „verwahrloste Knaben zu beherbergen“.¹

Nach und nach wurden die Häuser ausgebaut, sodass es hier inzwischen mehrere Wohnbereiche mit betreuten Wohngruppen, ambulante Betreuung, eine Grundschule und Förderschule mit integriertem Hort, Werkstätten, sowie ein Pflegeheim für Schwerstbehinderte gibt.

Warum eine Untersuchung hinsichtlich Morbus Niemann- Pick Typ C?

Besonderes Augenmerk wurde, nach der neurologischen Allgemeinuntersuchung, in dieser Arbeit auf die Diagnostik der seltenen Stoffwechselkrankheit Morbus Niemann Pick Typ C gelegt. Diese Krankheit hat vermutlich eine hohe Dunkelziffer und wird häufig fehldiagnostiziert, da sie vor allem im höheren Alter mit vorwiegend psychiatrischen Symptomen einhergeht.² Ziel der Arbeit war es, Betroffene zu identifizieren, um gegebenenfalls eine adäquate Therapie einzuleiten, die mit Miglustat seit 2009 gegeben ist. Nach biochemischer und genetischer Sicherung der Diagnose steht den Patienten die erwähnte medikamentöse Behandlung zur Verfügung, die eine Progredienz der neurologischen Symptome verlangsamen kann. Durch teilweise erstmalige Erhebung des neurologischen Status und einer grob orientierenden körperlichen Untersuchung bestand die Möglichkeit, Symptome global zu identifizieren und hinsichtlich weiterer Diagnostik oder Therapie entsprechende Schritte einzuleiten.

Auch sollte nach Aufarbeitung der Untersuchungsbefunde ein eventueller Zusammenhang zwischen einzelnen körperlichen Untersuchungsbefunden bei Menschen mit Intelligenzminderung herausgearbeitet werden.

Da es keine vergleichbaren Studien über den allgemeinen körperlichen Status von Menschen mit Intelligenzminderung gibt, war ein weiteres Ziel die Identifikation von eventuellen Auffälligkeiten. Dies ergab sich nach wiederholter Literaturrecherche in Pubmed von Prof. Häßler und später erneut von der Autorin dieser Dissertation.

Verwendet zur Literaturrecherche wurden die Suchtermini auf Deutsch und Englisch „Intelligenzminderung; Neurologische Auffälligkeiten; Körperliche Untersuchung; Neurologischer Status“ in Pubmed im Dezember 2013 und Januar- März 2014.

Intelligenzminderung

Definition

Intelligenzminderung (früher auch als „geistige Behinderung“ - engl. „mental retardation“ bezeichnet) betrifft bis zu 3,43% der europäischen Bevölkerung.³ Die Schweregradeinteilung der Intelligenzminderung erfolgt nach dem Intelligenzquotienten (IQ), welcher psychometrisch mittels validierter verbaler und non-verbaler Testverfahren ermittelt werden kann. Der durchschnittlich intelligente Mensch besitzt einen IQ zwischen 85 und 115.

Ein IQ zwischen 70- 85 wird als Lernbehinderung (engl. „learning disability“) gewertet. Eine Entsprechung existiert im Internationalen Klassifikationssystem der WHO (ICD-10) nicht.

Die leichte Intelligenzminderung (ICD-10, F.70) liegt im Bereich von 50 bis 69 IQ- Punkten und betrifft 80% aller Menschen mit Intelligenzminderung. Die betroffenen Personen zeigen einen erschwerten Erwerb der Sprache, der sich allerdings häufig nicht in der alltäglichen Konversation zeigt. Meist gelingt ihnen die Unabhängigkeit und Selbstständigkeit im Alltag, eine gewisse emotionale und soziale Unreife kann jedoch bestehen bleiben.

Die mittelgradige Intelligenzminderung (ICD-10, F. 71) betrifft ca. 12% aller Menschen mit Intelligenzminderung und liegt im Bereich von 35 bis 49 IQ- Punkten. Die Sprache der Betroffenen beschränkt sich meist auf Äußerungen der Grundbedürfnisse, sie können nicht selbstständig und unabhängig im Alltag fungieren und benötigen eine gute Strukturierung des Alltags, sowie ständige Aufsicht und Anleitung. Körperlich gesehen sind die Betroffenen grundsätzlich unbeeinflusst.

Die schwere Intelligenzminderung (ICD-10, F. 72) befindet sich zwischen 20 und 34 IQ- Punkten und betrifft 7% aller Menschen mit Intelligenzminderung. Das klinische Bild ähnelt dem der mittelgradigen Intelligenzminderung, hinzu kommen motorische Beeinträchtigungen unterschiedlichster Ausprägung. Eine exakte psychometrische Bestimmung ist mit den derzeitigen Verfahren unterhalb eines IQ's von 35 nicht möglich.

Die schwerste Intelligenzminderung (ICD-10, F. 73) befindet sich geschätzt im Bereich unter 20 IQ- Punkten. Die Betroffenen können sich nicht verbal äußern und keine Anforderungen befolgen, sind motorisch stark eingeschränkt oder immobil, dazu inkontinent und auch nonverbal kaum zur Kommunikation fähig. Sie bedürfen Pflege und engmaschiger Anleitung.⁴

Spezielle Risiken

Menschen mit Intelligenzminderung unterhalb eines IQ von 70 Punkten haben ein erhöhtes Risiko für eine Vielzahl von Erkrankungen, psychisch wie auch somatisch. Bei Kindern und Jugendlichen zeigen sich im psychiatrischen Bereich besonders häufig

Verhaltensauffälligkeiten, Angststörungen, eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Entwicklungsstörungen sowie Symptome einer Autismus Spektrums Störung (ASS),^{5 6} als auch eine erhöhte Rate an expansiven Störungen.⁷ Jugendliche mit Intelligenzminderung zeigten in 40,7 % psychiatrische Störungen,⁸ neurologische Komorbiditäten treten in 30- 50% der Fälle auf.⁹ Die Ursachen werden im Zusammenwirken von verminderter sozialer Anpassungsfähigkeit, einer geringeren kognitiven Verarbeitungsfähigkeit und daraus resultierender erhöhter Exposition gegenüber psychosozialer Benachteiligung vermutet. Auch die Ressourcen der Familie, die Anzahl der Geschwister und ihre Stellung in der Geschwisterreihenfolge,¹⁰ das Einkommen der Eltern und psychische Vorbelastungen des näheren Umfeldes wirken sich auf die Anzahl und Art der Diagnosen aus.¹¹ Im weiteren Verlauf zeigen Menschen mit Intelligenzminderung eine erhöhte Anfälligkeit für chronische Krankheiten und Komorbiditäten, die teilweise im Cluster auftreten. Frauen sind insgesamt zweimal häufiger im Bereich der Augen, Gelenke und im Rahmen eines Hypertonus betroffen, wobei hier der IQ nicht korreliert. Personen mit Trisomie 21 (Down-Syndrom) sind relativ gesehen seltener multimorbide.¹² Das männliche Geschlecht korreliert mit einer psychiatrischen Diagnose und dem Alter. Allgemein zeigen Kinder mit Intelligenzminderung ein siebenfach erhöhtes Risiko eine psychiatrische Erkrankung zu erleiden.¹³ Epilepsien sind unter Kindern mit einem IQ zwischen 35 und 49 am häufigsten und ziehen besonders bei Beginn innerhalb des ersten Lebensjahres einen deutlichen kognitiven Abbau nach sich.¹⁴ Hierbei zeigt sich die mögliche gegenseitige Beeinflussung und der enge Zusammenhang beider Phänomene, teilweise fußend auf einer hirnorganischen Störung, die sich sowohl in körperlich neurologischen als auch psychischen Symptomen äußert, allerdings ist ein somatisches Korrelat nicht immer nachweisbar. Je schwerer die Intelligenzminderung desto wahrscheinlicher lassen sich biologische und genetische Ursachen finden. Weitere somatische Diagnosen, die sich bei Menschen mit einer Intelligenzminderung häufen, sind die Beeinträchtigung der Sehfähigkeit und des Hörvermögens. Hinzu kommt ein höherer Prozentsatz an Fettleibigkeit.¹⁵

Ursachen

Allgemein sind die Auslöser einer Intelligenzminderung zu 30- 50% unbekannt, 25% sind bekannt, 25% vermuteter Ursache.¹⁶ Bei den bekannten Ursachen kann unterschieden werden in genetische Ursachen und erworbene.

Zu den genetischen Ursachen gehören die Trisomie 21 (Down-Syndrom), Trisomie 13 (Patau-Syndrom) und Trisomie 18 (Edwards-Syndrom), sowie die gonosomalen Chromosomenabberationen wie Ulrich- Turner- Syndrom (XO), Klinefelter-Syndrom (XXY), Triple-X-Syndrom, XYY-Syndrom und fragiles-X-Syndrom.

Außerdem gibt es noch die genetisch- metabolischen und endokrinen Intelligenzminderungen. Die genetisch- metabolischen Ursachen umfassen Störungen des Aminosäurestoffwechsels (zum Beispiel Phenylketonurie, Ahornsirupkrankheit, Histidinämie, Homozystinurie), des Kohlehydratstoffwechsels (Galaktosämie, Fruktoseintoleranz), Purinstoffwechsels (Lesch-Nyhan-Syndrom), des Lipidstoffwechsels (M.Gaucher, M. Niemann-Pick, familiäre amaurotische Idiotie, Leukodystrophie) und des Mukopolysaccharidstoffwechsels (Pfaundler-Hurler-Syndrom), sowie endokrine Störungen (Schilddrüsenunterfunktion und Pseudohypoparathyreoidismus).¹⁷

Erworbene Intelligenzminderungen lassen sich wiederum grob in Zeitpunkte einteilen, also pränatale, perinatale und postnatale Beeinträchtigungen des Individuums, welche zur Intelligenzminderung führen. Zu den pränatalen Ursachen zählen hier vor allem bakterielle und virale Infektionen der Mutter (Cytomegalievirus, Röteln, HIV) sowie toxische Alkoholexposition, die das ungeborene Kind und die zerebrale Entwicklung beeinträchtigen.

Perinatale Komplikationen des Geburtsverlaufs können zu einer Asphyxie führen, die zur Minderversorgung des fetalen Gehirns mit bleibenden Schäden beiträgt. Hierzu zählen von maternalen Seite aus allgemein traumatologische Ereignisse oder serologische, wie das HELLP-Syndrom (engl. „Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count“). Eine dritte Möglichkeit liegt in einer Problematik der Eihäute und Plazenta. Hierzu zählen vor allem Plazentaanomalien (z.B. Plazenta praevia), eine vorzeitige Plazentalösung und ein Amnioninfektionssyndrom.

Weitere Unterversorgungen können durch mechanische Auslöser bei der Geburt entstehen, z.B. durch eine Uterusruptur, Lageanomalien und dadurch bedingten Nabelschnurvorfälle, oder eine Verzögerung des Geburtsvorgangs.¹⁸

Postnatal erworbene Störungen können eine Meningitis, Trauma oder eine schwere Allgemeininfektion sein.¹⁹

Erworbene Intelligenzminderung

Infektionen

Hierbei spielen virale Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft wie der Zytomegalievirus (CMV) und die Rötelninfektion eine große Rolle innerhalb von Deutschland. CMV ist mit einer Prävalenz von weltweit 0,3 % bis 2,5 % aller Lebendgeburten die häufigste Infektion in der Schwangerschaft. Sie ruft bei circa 10 % der infizierten Kinder bereits bei Geburt Symptome hervor. Die typischen systemischen Erscheinungsformen der Infektion sind ein geringes Geburtsgewicht, eine Hepatosplenomegalie, Enzephalitis, Taubheit, Mikrozephalie, mentale Retardierung, ein Hydrozephalus und Paralysen, sowie eine thrombozytopenische Purpura und Hepatitis. Der Großteil der Kinder zeigt bei Geburt initial

keine Auffälligkeiten, entwickelt jedoch im weiteren Verlauf die typischen Symptome und später Lernschwierigkeiten im Rahmen einer Intelligenzminderung.²⁰

Die Rötelnembryopathie ist wahrscheinlich stark unterdiagnostiziert, so konnte in Deutschland nur ein Fall pro Jahr berichtet werden. Jedoch zeigen sich viele Labortests von Neugeborenen auf Röteln erhöht. „Im Jahr 2003 gab es aus den neuen Bundesländern insgesamt 45 Rötelnmeldungen, was einer Inzidenz von 0,33 Fällen pro 100.000 Einwohner entspricht.“²¹ Die typischen Symptome der Rötelnembryopathie sind bei Infektion in der Frühschwangerschaft (entspricht den ersten 12 Wochen) und Ausbleiben eines Spontanaborts in der sog. GREGG- Trias zusammengefasst: Herzfehler, Augenschäden, Ohrenschäden. Das erweiterte Syndrom beinhaltet eine Hepatitis, Mikrozephalie mit mentaler und psychomotorischer Retardierung, sowie Knochendefekte.²²

Asphyxie

Eine Asphyxie während der Geburt kann eine Intelligenzminderung nach sich ziehen, je nach Schwere und Ausmaß des dadurch verursachten hypoxischen Hirnschadens. Der Grad der hypoxischen Hirnschädigung ist hierbei entscheidend. Kinder mit schwerer Hirnschädigung zeigten 3,5 Jahre später in einer Studie einen durchschnittlichen IQ- Wert von 37,1, Kinder mit moderater Schädigung präsentierten sich sehr heterogen. Kinder mit milder Schädigung zeigten leicht geminderte Werte, die sich allerdings immer noch im Rahmen des Normalen bewegten.²³

Fetales Alkoholsyndrom

Das fetale Alkoholsyndrom (FAS) ist weltweit gesehen eine der häufigsten Ursachen für fetale Fehlbildungen und Intelligenzminderung. Es kommt durch den vermehrten Konsum der Schwangeren von Ethanol während der Schwangerschaft zustande. Besonders schädlich sind hohe Spitzen des Blutalkohols, ein unbedenkliches Maß an Alkohol gibt es nicht. Die Inzidenz liegt bei 0,5 bis 2 % pro 1000 Geburten,²⁴ in den USA wird von einer Prävalenz von 0,02 % bis 0,07 % Fällen pro 1000 Geburten ausgegangen, Schätzungen lassen eine Gesamtprävalenz in der aktuellen Bevölkerung von 2 bis 5 % vermuten.²⁵ Der genaue biochemische Mechanismus der zum Entstehen des Phänotyps führt ist nicht bekannt. Das Syndrom manifestiert sich durch die Leitsymptome der kraniofazialen Dysmorphien (typischerweise kurze Lidspalten, glattes Philtrum, schmale Oberlippe), Kleinwuchs, sowie Entwicklungsbeeinträchtigungen im Rahmen von ZNS-Auffälligkeiten. Im Erwachsenen- und Adoleszentenalter fallen die Betroffenen durch emotionale Störungen und ein erhöhtes Maß an Aggressivität und Einschränkungen der Sprache und den Alltagskompetenzen auf. Verlieren sich die dysmorphen Zeichen mit Wachstum und Alter, so werden die

neuropsychiatrischen Auffälligkeiten immer gravierender. Auch die Anzahl der Komorbiditäten nimmt mit dem Alter zu.²⁶

Syndrome mit Intelligenzminderung (Auswahl)

Trisomie 21, M. Down

Die Trisomie 21 ist mit einer Prävalenz von 0,125 bis 0,2% das häufigste genetische Syndrom mit Intelligenzminderung ohne eine Erbkrankheit zu sein. Unter der Gruppe der Menschen mit einer Intelligenzminderung macht sie derzeit noch 15- 25% aus. Ursächlich ist eine Non-disjunktion des Chromosoms 21 der mütterlichen Eizelle. Die Wahrscheinlichkeit steigt, je älter die Mutter ist.²⁷ Betroffene weisen eine typische Dismorphie des Gesichts mit schrägstehenden Lidachsen, großem Augenabstand, einer flachen Nasenwurzel, einer großen gefurchten Zunge, die oftmals hervorgestreckt wird, kleinen Ohren, sowie Hände mit einer Vierfingerfurche mit plumpen, kurzen Fingern auf. Zudem sind oft Organfehlbildungen am Herzen (Ventrikelseptumdefekte) und im Darm (Duodenalstenosen, Analtresien) vorhanden. Die geistige Entwicklung ist fast immer verzögert, der IQ-Wert befindet sich meist zwischen 30 und 70 Punkten. Mit früher pädagogischer Therapie können bei den häufig als fröhlich und ausgeglichen wirkenden Patienten meist gute Ergebnisse erzielt werden, die Selbstständigkeit und soziale Integration gelingen teilweise. Aufgrund der vermehrten Bildung des Amyloid-Precursor-Proteins, das sich im Gehirn ablagert und auf Chromosom 21 kodiert wird, kommt es oft bis zum 60. Lebensjahr zur Entwicklung einer Alzheimer- Demenz. Männer sind hiervon dreimal so häufig betroffen wie Frauen. Typisch ist auch das Auftreten einer Spätepilepsie.²⁸

Prader-Willi- Syndrom und Angelmann- Syndrom

Das Angelmann- Syndrom sowie das Prader-Willi- Syndrom sind verursacht durch eine jeweilige Deletion auf dem Chromosom 15. Eine fehlende oder defekte paternale Kopie von 15q11-q13 verursacht das Prader-Willi-Syndrom; die fehlende funktionierende Kopie des maternalen UBE3A, eines Gens auf 15q11-q13, verursacht das Angelmann- Syndrom.²⁹ Beim Angelmann- Syndrom zeigen die Betroffenen neben einer schweren Intelligenzminderung ein ataktisches Gangbild, oft epileptische Anfälle und puppenartige Bewegungen. Die Patienten sind auffallend fröhlich und neigen zu inadäquatem Lachen. Das Prader-Willi-Syndrom ist gekennzeichnet durch einen phasenweisen, komplexen Verlauf. In der Säuglingszeit trinken die Kinder schlecht, zeigen Gedeihstörungen und eine zentrale Hypotonie. Später erfolgt eine Gewichtszunahme ohne vermehrte Nahrungsaufnahme. Ab einem Alter von circa 3 Jahren bis 15 Jahren beginnen die Kinder aggressiv nach Essen zu suchen, zeigen eine unterdurchschnittliche Intelligenz und eine

Fehlfunktion des Thalamus. Von dort scheint auch die Unterentwicklung der Gonaden zu rühren. Die Betroffenen zeigen keine normale zirkadiane Rhythmik in der Schlafarchitektur und haben Probleme beim Atmen durch eine abnorme Reaktion auf Hyperkapnie und Hypoxie. Dies kann durch die sich entwickelnde Adipositas noch verschlimmert werden.³⁰ Nach dem 20. Lebensjahr zeigen sie einen gesteigerten Appetit ohne Aggressivität, vermehrte Müdigkeit und einen Diabetes mellitus, der sich in bis zu 25 % der Fälle entwickelt. Auch psychiatrische Probleme in Form von bipolaren Störungen und psychotischen Störungen kommen gehäuft vor.³¹

Morbus Gaucher

Diese Krankheit zählt zu den lysosomalen Speicherkrankheiten und tritt mit einer Inzidenz von weniger als 1: 100 000 Menschen in der Bevölkerung auf.

Pathogenetisch ausschlaggebend ist ein Defekt des Enzyms Glucocerebrosidase. Das Stoffwechselprodukt Glucocerebrosid kann nicht mehr abgebaut werden und wird in Speicherzellen (sog. Gaucher-Zellen) abgelagert.

Bei Typ 1 sammeln sie sich vorwiegend in den viszerale Organen, meistens in Leber und Milz. Die Organe hypertrophieren und führen unter anderem zu einer Anämie und Thrombopenie. Typ 2 zeichnet sich durch einen neuropathischen Verlauf aus, die betroffenen Kinder versterben zumeist innerhalb der ersten drei Lebensjahre, da es zu einem neuronalen Abbauprozess kommt. Typ 3 wird als intermediäre Verlaufsform betrachtet. Hier kommt es neben den viszerale und hämatologischen Veränderungen ebenfalls zu Krampfanfällen und einer mentalen Retardierung.³²

Morbus Niemann-Pick Typ C

Geschichte

Erstmals beschrieben wurden die Krankheiten von Albert Niemann und Ludwig Pick 1920 als eine heterogene Gruppe von autosomal-rezessiven Lipidspeicherkrankheiten, verbunden mit den Symptomen der Hepatosplenomegalie und Sphingomyelinspeicherung in retikuloendothelialen Geweben, mit oder ohne neurologische Beteiligung. 1958 unterteilten Crocker et al. vier Subtypen, Typ A bis D aufgrund unterschiedlicher Krankheitsbeginne und Formen. Typ A zeichnet sich durch massive viszerale und zerebrale Speicherung von Sphingomyelin innerhalb der ersten Lebensjahre aus und führt schnell zum Tod. Typ B stellt die milde chronische Verlaufsform ohne zerebrale Beteiligung dar. Diesen beiden Formen

liegt der Defekt der Sphingomyelinase zugrunde.³³ Typ C wurde 1961 von Crocker et al. als eine Erkrankung von Patienten mit moderatem Verlauf bezeichnet, mit progredienter neurologischer und viszeraler Beteiligung, beginnend in der späten Kindheit.³⁴

Wurde zu Beginn noch ein Typ D unterschieden, wurde diese Unterteilung inzwischen verlassen und die Fälle meist den anderen Typen zugeordnet.

Epidemiologie

Der Morbus Niemann- Pick Typ C ist eine seltene, lysosomale, autosomal- rezessiv vererbte Lipidstoffwechselkrankheit mit einer Inzidenz von 1:120 000,³⁶ sie reicht von 1:120 000 Lebendgeburten bis 1:150 000 in West-Europa je nach Land, hierbei liegt eine gleichmäßige Geschlechterverteilung vor. Es zeigt sich eine panethische Verteilung, allerdings scheint es gelegentliche geografische Häufungen zu geben, da die Prävalenz bei Geburt deutlich divergiert, von einer sehr hohen Prävalenz in Portugal (2,2/ 100 000 Lebendgeburten) bis zu einer sehr niedrigen in den Niederlanden (0,35/ 100 000 Lebendgeburten) und in Australien (0,47/ 100 000 Lebendgeburten).^{37 38 39} In Deutschland geht man von einer Inzidenz von 1:120 000 Lebendgeburten aus, wobei eine hohe Dunkelziffer möglich ist aufgrund von häufigen Fehldiagnosen.⁴⁰

Ätiologie

Bei 95 % der betroffenen Patienten konnten die Mutationen des Gens NPC1 oder in bis zu 5 % der Fälle des NPC2 Gens gefunden werden. Eine bislang nicht genau bekannte genetische Mutation zeichnet eventuell zusätzlich mitverantwortlich für die Symptome. Rückschlüsse von der Mutation auf Symptome oder Schwere der Krankheit können nicht getroffen werden. Die genetische Region des NPC1-Proteins kodiert für ein transmembranöses Protein, welches am Transport des unveresterten Cholesterins teilnimmt. Hierbei interagiert es mit dem Golgi-apparat, sowie mit späten Endosomen und Lysosomen.⁴¹ Die Krankheit Morbus Niemann- Pick Typ C konnte als Transportstörung des endozytosolischen Cholesterols, sowie der Lipidspeicherung klassifiziert werden, die häufig zu einem spezifischen Speichermuster von Lipiden in Lysosomen führt.⁴² Zu den Lipiden zählen unter anderem unverestertes Cholesterol, Sphingomyelin, verschiedene Glycosphingolipide, und der Sphingolipid Metabolit Sphingosin.⁴³

Die Mutation des Gens führt zu einem veränderten und verlangsamten Transport des Cholesterins. NPC1 ist hierbei vorwiegend verantwortlich für die Degeneration der Dendriten von Astrozyten.⁴⁴ NPC2 vermittelt seinen Effekt über den Verlust von HE1, eines ubiquitär exprimierten lysosomalen Proteins, ebenfalls mitwirkend im Cholesterintransport.⁴⁵

Gemeinsame Endstrecke ist die Anreicherung des Cholesterins in den späten Endosomen/Lysosomen,⁴⁶ da es durch die Veränderung seines Transportproteins stark verlangsamt weitergeleitet und ausgeschleust wird.⁴⁷ Dadurch akkumuliert das Cholesterin in den Lysosomen der Nervenzellen, sowie der Leber und Milz und führt hier zu einer stetigen Vergrößerung und im weiteren Verlauf zum Funktionsverlust der einzelnen Organe.⁴⁸ Hierdurch erklärt sich die Klinik der Erkrankung.

Verlauf

Besonders früh betroffen sind die Leber und die Milz. Je nach Krankheitsbeginn und Schwere zeigt sich auch eine neurologische Beteiligung unterschiedlicher Ausprägung. Das klinische Bild und die Symptome präsentieren sich äußerst heterogen, dies scheint unter anderem abhängig vom Zeitpunkt des Krankheitsbeginns zu sein. Hierbei lassen sich fünf Altersstufen erkennen: perinatal (0- 6 Monate), frühinfantil (6 Monate- 2 Jahre), spätsinfantil (2- 6 Jahre), juvenil (6- 15 Jahre) und adult (ab 15 Jahre).⁴⁹ Genetisch handelt es sich, wie bereits erwähnt, um zwei verschiedene Genmutationen, NPC1 (95 %) oder NPC2 (5 %). Im Kindesalter präsentiert sich die Krankheit mit einer Hepato-/ Splenomegalie sowie einem verlängerten neonatalen Ikterus. Der frühinfantile Beginn ist gekennzeichnet durch frühzeitigen Sprachverlust, Rückgang oder Stagnation bereits erworbener motorischer Fähigkeiten, Kataplexie (Tonusverlust der Muskulatur bei erhaltenem Bewusstsein, ausgelöst durch stärkere Emotionen), und teilweise auch durch Epilepsie. Spätsinfantil zeigen die Kinder sich zusätzlich auffällig durch Lernschwierigkeiten, die anderen Symptome können milder ausfallen. Die früh einsetzenden Formen sind dominiert von somatischen Symptomen. Juvenile und adulte Verlaufsformen sind allgemein stärker durch psychiatrische Krankheitsbilder gekennzeichnet. Hierbei werden die Patienten mit schizophrenen Krankheitsbildern, bipolaren Störungen, Aggressionen, Depressionen, sozialer Isolation und ADHS auffällig. Im weiteren Verlauf sind ihnen allen früher oder später eine supranukleäre vertikale Blickparese, Ataxie, sowie eine Splenomegalie gemein. Die supranukleäre Blickparese beschreibt den Verlust der willkürlichen, schnellen Auf- und Abbewegung der Augen, nicht die der Folgebewegungen.⁵⁰

Da die Krankheit sich so mannigfaltig präsentiert und in unterschiedlichen Altersstufen einsetzen kann, außerdem auch selten bekannt ist, wird sie oft nicht diagnostiziert, oder sehr spät. Die Latenz vom Beginn der Symptome bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt durchschnittlich drei bis fünf Jahre. Ausschlaggebend hierfür ist oft die erst späte Manifestation von eindeutigen Symptomen, denn vor allem eine Kombination von Symptomen ist für den M. Niemann- Pick Typ C charakteristisch, statt eines alleinstehenden, klassischen und dominanten Symptoms. Gerade die adulte Verlaufsform zeigt sich vorwiegend durch psychiatrische Symptome und wird oft deshalb nicht erkannt. Die

eingehende neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf die supranukleäre Blickparese, motorische Koordinationsstörungen, sowie eine Splenomegalie mit oder ohne Hepatomegalie können erste Hinweise auf diese Erkrankung sein, denn diese treten im Verlauf der Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit auf. Wie oben beschrieben, zeichnet sich Typ C durch eine viszerale, zerebelläre und zerebrale Beteiligung aus, kann in unterschiedlichen Altersstufen beginnen und verläuft sehr variabel. Allgemein scheint zu gelten, dass eine viszerale Manifestation, falls vorhanden, einer neurologischen voraus geht. Als häufigstes gemeinsames Symptom konnte in der perinatalen Periode ein Neugeborenenikterus gefunden werden, der sich entweder spontan zurückbildet, oder aber zu einem fulminanten Leberversagen führt.⁵¹ Bildet er sich zurück, folgen eine deutliche Vergrößerung der Leber und der Milz, die mit steigendem Alter diskreter ausfällt, sodass sie bei einer adulten Form übersehen werden kann. Als spätes Symptom zeigt sich oft die supranukleäre Blickparese. Die Parese kommt erst im späten Krankheitsverlauf hinzu und zeigt sich bei nahezu 100% der Patienten. Neben diesen allgemeinen Symptomen gibt es außerdem noch altersspezifische Symptome und Verlaufsformen, die im Weiteren noch einmal detailliert aufgeführt werden sollen.

Perinatale Manifestation

Bei dieser Form des M. Niemann-Pick Typ C handelt es sich um die früheste, und vorwiegend viszerale Manifestation der Krankheit. Schnell bildet sich ein neonataler Ikterus aus, dem häufig eine intrauteriner Aszites oder ein fetaler Hydrops vorausgehen. Eine neurologische Beteiligung kann hier nicht gefunden werden. Meist sistiert der Ikterus und bildet sich innerhalb von Wochen zurück, in vereinzelten Fällen schreitet er voran und es kommt zum Leberausfallkoma. Patienten mit dieser Form versterben meist rasch und innerhalb der ersten Lebenswochen.⁵²

Frühkindliche Manifestation

Die Kinder fallen im Alter von wenigen Monaten bis 2 Jahren durch eine generalisierte Hypotonie auf und erreichen wichtige motorische Entwicklungspunkte nicht oder sehr verspätet. Anamnestisch können häufig eine Hepatomegalie mit oder ohne Splenomegalie gefunden werden, sowie der verlängerte neonatale Ikterus.⁵³

Spätkindliche Manifestation

Betroffene zwischen zwei und sechs Jahren verlieren bereits erlernte motorische Fähigkeiten und werden auffällig durch Ungeschicklichkeiten, unsicheren und verlangsamten Gang sowie verwaschene Sprache. Auch hier wird oft anamnestisch ein verlängerter

Neugeborenenikterus gefunden, wie auch teilweise eine Hepatosplenomegalie. Charakteristisch für diesen Krankheitsbeginn ist das Symptom der Kataplexie. Hierbei erleiden die Patienten bei starken Emotionen, typischerweise beim Lachen, einen kompletten Tonusverlust der Haltemuskulatur und sacken bei erhaltenem Bewusstsein in sich zusammen. Dies wird oft verwechselt mit epileptischen Anfällen, wobei man allerdings keine Bewusstseinsstörung sowie andere vegetative Symptome vorfindet. Im späteren Verlauf kommen vor allem in dieser Altersgruppe epileptische Anfälle vor, die eine rapide Verschlechterung des Zustandes nach sich ziehen. Der progressive neurodegenerative Verlauf scheint beschleunigt im Zusammenhang mit epileptischen Anfällen. Vereinzelt wurde bei Patienten ein zunehmender Hörverlust berichtet.⁵⁴

Juvenile und adulte Form

Hierbei handelt es sich um die klassische Form des M. Niemann-Pick Typ C. Die viszerale Manifestation wird mit zunehmendem Alter abgelöst und tritt zu Gunsten der psychiatrischen Symptome in den Hintergrund,⁵⁵ eine Hepato- und Splenomegalie ist meist nur noch sonografisch nachweisbar und entgeht dem Untersucher dadurch häufig. Bei dieser Altersgruppe treten Schulprobleme und Lernschwierigkeiten meist als erstes auf. Im weiteren Verlauf zeigen sich nach einigen Jahren oft psychotische Symptome. Diese Patienten wurden oft Jahre mit der Diagnose einer Schizophrenie, paranoiden oder affektiven Schizophrenie mit visuellen und akustischen Halluzinationen behandelt.^{56 57 58 59 60}

Im weiteren Verlauf kommen eine Gangataxie, Dysmetrie, und die visuelle supranukleäre Blickparese hinzu. Zuerst betroffen ist die vertikale, später dann die horizontale schnelle und willkürliche Bewegung der Augen. Epileptische Anfälle und Kataplexien werden hier seltener beobachtet. Eine Dysarthrie führt zu verwaschener Artikulation und erschwert das Sprechen. Dysphagie führt zu häufigerem Verschlucken, dadurch kommt es auch zu Aspirationspneumonien. Dies stellt eine der häufigsten Komplikationen des fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs dar und führt meist zum Tod. Ursächlich ist eine diffuse Atrophie des Globus Pallidum, Thalamus, roten Nucleus und der Substantia nigra. Grade in den Hirnstammkernen konnten deutlich weniger multidendritische Motoneuronen gefunden werden. Einschlusskörperchen und Vakuolen wurden zahlreich beobachtet. Zellen im rostralen interstitiellen medialen longitudinalen Faszikulus (riMLF) waren abnormal oder zerstört.⁶¹ (Abb. 1) Die Behandlung mit Miglustat scheint besonders in dieser Gruppe zu einer Stagnation der Symptome und damit einem verlängerten komplikationslosen Intervall zu führen.^{62 63}

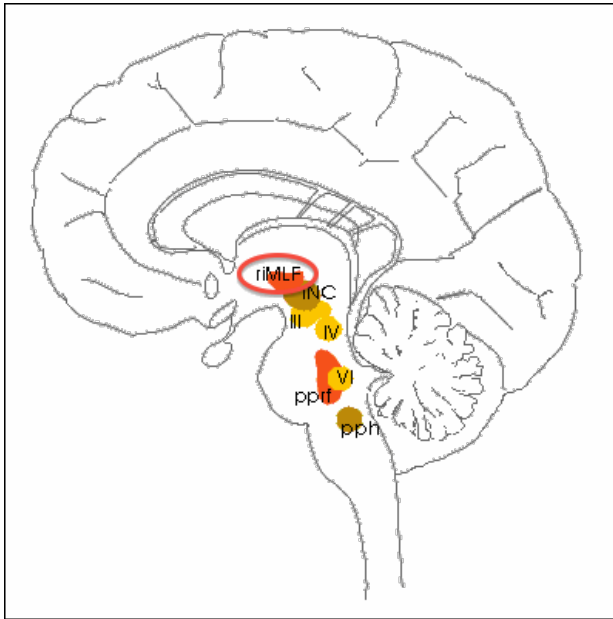


Abb. 1: Schema und Position des riMLF (rostral interstitial nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus)⁶⁴

Aktueller Forschungsstand und mögliche Therapieansätze

Zwar ist der Genotyp der Erkrankung entschlüsselt, doch es fehlt der konkrete metabolische Auslöser der klinischen Symptome. Als ausschlaggebend werden die Cholesterolkonzentration und Ablagerung angesehen. Durch eine Reduktion der exogenen Cholesterolzufuhr und die Therapie mit Statinen können zwar die Cholesterolspiegel reduziert werden, Phänotyp und Krankheitsverlauf werden davon allerdings nicht beeinflusst.⁶⁵ So stellt sich die Frage, ob es nicht noch mehrere Ansatzpunkte und wichtige metabolische Prozesse gibt, die zum Vollbild der Erkrankung führen und als Therapieansatz dienen könnten.

Es lassen sich drei wichtige Ansatzpunkte erkennen, die Cholesterollakkummulation in den späten Endosomen und Lysosomen, eine veränderte Kalzium-Konzentration in den Lysosomen, sowie eine veränderte Organisation der Cholesterolmoleküle intrazellulär bei sekundärer Akkumulation von Sphingolipiden.^{66 67}

Außerdem scheint es einen erhöhten oxidativen Stress in den Mitochondrien von NPC-Patienten zu geben. Patienten weisen nämlich signifikant erniedrigte Werte für Glutathione und Coenzym Q10 im Serum auf.⁶⁸

Seit 2009 ist der Iminozucker Miglustat zur Therapie des M. Niemann-Pick Typ C zugelassen. Hier konnte in klinischen Studien die verlangsamte Progredienz, vor allem der neurologischen Symptomatik, bewiesen werden.⁶⁹

Miglustat ist ein Inhibitor der Glucosyltransferase, die einen der ersten Schritte in der Synthese von Glycosphingolipiden darstellt. Es erfolgt dadurch die Substratreduktion der defekten Enzyme und Transportproteine. Miglustat ist ebenfalls zugelassen für die Behandlung von M. Gaucher.⁷⁰

Ein weiterer neuerer medikamentöser Ansatz ist der Cholesterol-Chelatbildner Cyclodextrin. Hier wird das kumulierende Cholesterol gebunden und damit die Bildung weiteren Cholesterols über eine negative Rückkopplung verringert. Der genaue biochemische Mechanismus ist jedoch unbekannt. Problematisch ist die geringe Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit und damit die Bioverfügbarkeit, weswegen das Medikament im in-vivo-Versuch in großen Dosen mehrmals die Woche intravenös sowie intrathekal verabreicht werden musste. In Studien an NPC- defekten Mäusen konnte die Lebensspanne der Mäuse signifikant verlängert werden.⁷¹

Ein weiterer Ausblick ist ein Angriffspunkt über die Histon-Deazetylase-Inhibitoren.

Diese normalisieren durch einen unbekannten Mechanismus das Cholesterol-Niveau in menschlichen Fibroblasten signifikant. Aktuell befinden sich diese Medikamente allerdings als Krebstherapeutika in Phase III Studien.⁷²

Darüber hinaus läuft in den USA eine klinische Studie mit Patienten mit Niemann-Pick Typ C1 im Alter von 2-25 Jahren in der noch bis Dezember 2017 Patienten akquiriert werden. Hierbei wird Cyclodextrin intrathekal injiziert, in Dosen von 200mg 300mg, 400mg und 900mg, zweimal monatlich. Die Cholesterolkonzentrationen werden während der Studie im Plasma gemessen, gegebenenfalls wird die Dosis gesteigert unter Monitoring der Biomarker und klinischer Symptome.⁷³

Diagnostik

Um diese seltene Krankheit zu diagnostizieren oder auszuschließen sollte man bei Verdacht erst genau, wie folgend dargestellt, körperlich untersuchen. Kommen die typischen, wie oben beschriebenen, Untersuchungsbefunde zusammen, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das zugrunde liegen der Stoffwechselkrankheit M. Niemann-Pick Typ C. Hierbei kann der Niemann-Pick-Suspicion-Index zur Hilfe genommen werden. Eine anschließende Hautbiopsie oder laborchemische Untersuchungen des Blutes stellen den nächsten Schritt in der Diagnostik dar. Zur Sicherung sollte ebenfalls parallel eine genetische Analyse erfolgen.

Körperliche Untersuchung

Die Symptome des M. Niemann-Pick Typ C lassen sich nicht nur nach dem Zeitpunkt des Krankheitsbeginns unterteilen, sondern ebenfalls nach betroffenen Organsystemen. Hierbei zeigen sich charakteristische Symptome, die zusammengefasst ein typisches Bild ergeben. Die Abbildung 2 gibt einen Überblick über den zeitlichen Wandel der Symptomatik, je nach Alter des Patienten. Eine detaillierte Beschreibung erfolgt weiter unten.

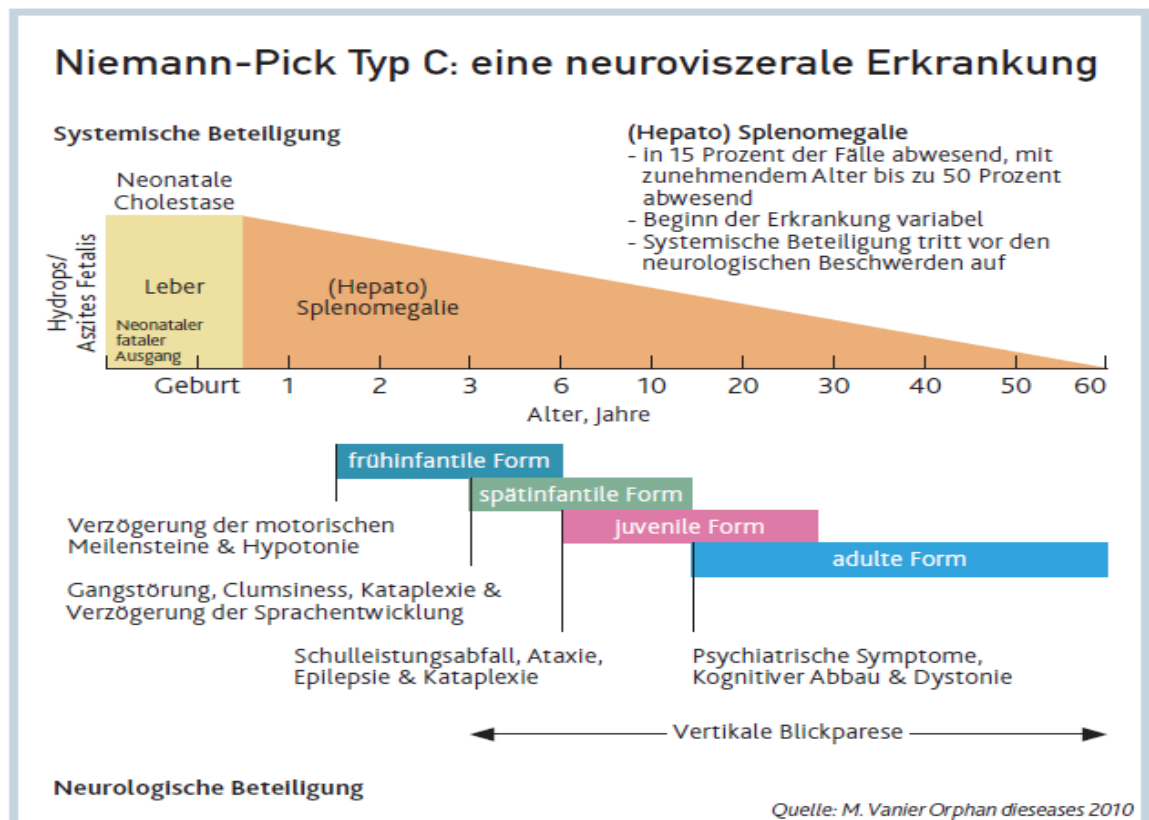


Abb. 2: Entwicklungsphänomenologie der NP-C Erkrankung nach Vanier et. al 2010

Es konnten Patienten gefunden werden, bei denen sich die Krankheit erst im höheren Alter von 70 Jahren zeigte. Eine erste Untersuchung sollte also die vollständige Geschichte des Patienten beinhalten, da ein perinatal verlängerter Ikterus in der Anamnese oft ein Hinweis auf die Erkrankung sein kann, allerdings häufig nicht bemerkt oder erinnert wird.

Veränderungen im Sinne eines Rückschrittes in der Entwicklung oder Verlernen von motorischen Fähigkeiten kann ein Hinweis bei Kindern sein. Je später die Krankheit manifest wird, desto mehr imponieren psychiatrische Symptome.

Bei der speziellen psychiatrischen Untersuchung sollten validierte Skalen verwendet werden, um das Ergebnis weitestgehend zu objektivieren. Bei der kognitiven Untersuchung/ Beurteilung können Minimentalstatus, die Wechsler- Skala oder ähnliche Skalen zur Anwendung kommen, sie sind auch für Verlaufskontrollen geeignet. Lernschwäche und

verminderte Schulleistungen finden sich vor allem bei der juvenilen und spätinfantilen Form, ADHS kann bei der juvenilen Form ein Symptom sein. Häufige Diagnosen der älteren Patienten sind Schizophrenie oder bipolare Störungen, isolierte Halluzinationen kommen ebenfalls vor. Ein dysexekutives Syndrom und kognitive Inflexibilität kommen früh vor, erst später manifeste Gedächtnisbeeinträchtigungen.

Die Augenbewegungen sollten genau untersucht werden. Hier findet sich die charakteristische Blickfolgeparese der willkürlichen schnellen Augenbewegungen in vertikaler Richtung. Können diese Bewegungen nicht auf Aufforderung durchgeführt werden, z.B. bei Kindern, kann man sich behelfen, z.B. mittels einer sich drehenden optischen Trommel o.ä.

Die Krankheit M. Niemann-Pick geht nicht mit retinalen Pigmentstörungen einher und lässt sich dadurch gut von anderen Erkrankungen (zum Beispiel M. Wilson) abgrenzen.

Bei der weiteren neurologischen Untersuchung sollte Augenmerk auf die Reflexe, den Gang, sowie die Sprache gelegt werden. Eine orientierende Untersuchung des Gehörs sollte in die Basisdiagnostik mit einbezogen werden. Neurologische Manifestationen zeigen sich im Rahmen der frühinfantilen Form in einer zentralen Hypotonie sowie einer verzögerten Sprachentwicklung.

Zerebelläre Zeichen der spätinfantilen Form sind Ataxie, Dysdiadochokinese, Dysphagie, Dysarthrie, sowie das beeinträchtigte Gangbild. Die Kataplexie betrifft circa 50%, vor allem bei der spätinfantilen und juvenilen Form. Ähnliche Zahlen liegen für die Epilepsie vor. Ob eine Kataplexie oder eine Epilepsie vorliegen, kann neben dem EEG Befund klinisch unterschieden werden: Kataplektische Anfälle können auch nur kleine Körperteile betreffen, bis hin zum gesamten Tonusverlust des Körpers. Bei den erwachsenen Patienten zeigt sich vor allem die zerebelläre Ataxie und Myoklonie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vertikale supranukleäre Blickparese das charakteristischste und wichtigste Symptom darstellt, da es bei fast allen Patienten beobachtbar ist. Zuerst beeinträchtigt wird die vertikale Blickrichtung, später auch die horizontale.

Bei der restlichen körperlichen Untersuchung findet sich häufig eine Hepatosplenomegalie. Diese ist nicht immer palpabel, deswegen sollte eine Ultraschalluntersuchung des Oberbauches durchgeführt werden. Die Hepatosplenomegalie findet sich häufiger im Kindesalter (Aszites, fetaler Hydrops, Leberausfall), bei der erwachsenen Form nur noch in

ca. 50 %, oft jedoch nur erkennbar durch eine Ultraschalluntersuchung. Wenn eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt wurde, findet sich sogar in fast 90 % eine Splenomegalie.⁷⁴

Laborchemische Untersuchung

Laborchemisch zeigt sich die Plasma Chitotriosidase über dem Cut-off erhöht, allerdings hat sie nur eine geringe Spezifität und Sensitivität. Sie ist ein Enzym, das von aktivierten Makrophagen gebildet wird und bei mehreren Krankheiten erhöht ist, zum Beispiel auch bei M. Gaucher. Die Plasmasphingolipide erweisen sich als sensitiver und spezifischer für M. Niemann-Pick Typ C.⁷⁵

Eine Thrombozytopenie, bedingt durch die Splenomegalie, ist häufig, ebenso eine ALAT/ASAT Erhöhung als unspezifisches Zeichen der Leberfunktionsstörung.

Hautbiopsie

Wird die Verdachtsdiagnose gestellt, kann auch eine Hautbiopsie stattfinden. Hierbei sollten Fibroblasten kultiviert werden und eine Elektronenmikroskopie stattfinden. Der nächste Schritt wäre der Filipintest. Es zeigt sich unter dem Mikroskop ein für M. Niemann-Pick typisches Speichermuster. Bei fraglichem oder positivem Ergebnis sollte eine Gensequenzierung stattfinden. Zu beachten ist hierbei der Genpolymorphismus sowie NPC1 oder NPC2 in unterschiedlichen Ausprägungen.⁷⁶

Bewertung der Untersuchungen

Niemann-Pick-Suspicion-Index

Der Niemann-Pick-Suspicion-Index (NPC-SI) wurde entwickelt, um eine Verzögerung der Diagnosestellung zu vermeiden. Grade der adulten Typ, der sich meist über vorwiegend psychiatrische Symptome manifestiert, ist schwierig zu diagnostizieren. Wijburg, Sedel et al. entwarfen diesen Index 2011 anhand retrospektiver Analysen verschiedener Patientenkohorten auf verschiedenen Kontinenten. Sie versuchten anhand verschiedener Kriterien das Risiko einer M. Niemann-Pick Typ C Erkrankung zu quantifizieren, wobei sie sämtliche Symptome berücksichtigten, sowie Familienmitglieder und die Geschichte des Patienten.

Je nach Schwere der einzelnen Symptome bezüglich ihres Vorhersagewertes auf eine tatsächliche Erkrankung wurde die Punktevergabe gewichtet. Je mehr Punkte ein Patient erhält, desto wahrscheinlicher ist die Erkrankung. Ab einem kumulativen Wert von 40 Punkten könnte die Erkrankung vorliegen, eine Testung mittels Chitotriosidaseaktivität und

Oxysterolen im Blut sollte vorgenommen werden. Ab einem Wert von 70 Punkten besteht der dringende Verdacht.⁷⁷

Der Index wurde mehrfach überprüft und konnte sich als hilfreiches Instrument ab einem Alter von vier Jahren erweisen. Eines der prominentesten und schwergewichtigsten Symptome ist die vertikale supranukleäre Blickparese, sie wird bei fast allen Patienten gefunden, sowie die gelastische Kataplexie, die sich in 50 % der Fälle beobachten lässt.⁷⁸

Niemann-Pick-Clinical-Database

Diese Datenbank wurde von Stampfer et al. 2013 entwickelt. Sie wurde generiert aus einem Fragebogen mit über 270 Fragen pro Patient an insgesamt 16 Patienten. Hierdurch wird der longitudinale Verlauf der einzelnen Krankheitsgeschichten nachvollziehbar gemacht. Bemerkenswert ist hierbei, dass die durchschnittliche Diagnosestellung ca 5,7 Jahre nach den ersten Symptomen erfolgte. Die Cholesterolllevel zeigten sich bei allen 16 Patienten erhöht. Der NPC-SI erwies sich in dieser Kohorte als nicht ganz zutreffend, da er bei Patienten mit vorwiegend viszeralen Symptomen oder in einer frühen Phase der neurologischen Symptome verfälschte Werte generierte, und damit zu niedrige Werte. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass die weniger charakteristischen neuropsychiatrischen Zeichen frühe Indikatoren für die Erkrankung sind.

Außerdem konnte nachverfolgt werden, dass ein epileptischer Anfall innerhalb der ersten 2 Lebensjahre zu einer drastischen Verschlechterung führte.⁷⁹

Fragestellungen

Da sich M. Niemann-Pick Typ C wie beschrieben enorm heterogen präsentiert und wahrscheinlich häufig fehl- und damit unterdiagnostiziert ist, ist Ziel dieser Arbeit, nach einer allgemeinen körperlich-neurologischen Untersuchung eines Patientenkollektivs, eine Überprüfung hinsichtlich der Erkrankung M. Niemann-Pick Typ C durchzuführen. Hierfür wurde der von Experten empfohlene NPC-SI pro Patient auf Basis der Untersuchungsbefunde errechnet. Daneben sollte weiteres Augenmerk auf eventuell andere Auffälligkeiten in der Untersuchung gelegt werden, da es nach Literaturrecherche Ende 2013, Anfang 2014 (wie oben genannt) keine publizierten Daten zur allgemeinen neurologischen Untersuchung bei Personen mit Intelligenzminderung gab.

Hieraus ergaben sich die folgenden Fragestellungen:

1. Gibt es Auffälligkeiten und spezielle Häufungen in den neurologischen Befunden der Bewohner mit Intelligenzminderung?
2. Können im untersuchten Kollektiv spezielle neurologische Symptommuster identifiziert werden?
3. Wie sind die erhobenen neurologischen Befunde hinsichtlich der Verdachtsdiagnose M. Niemann-Pick Typ C einzuordnen?
4. Sind neurologische Befunde altersabhängig?
5. Kann eine neurologische Untersuchung als Screening für das Vorliegen eines M. Niemann-Pick Typ C bei Personen mit Intelligenzminderung sinnvoll sein?
6. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem gebildeten IQ-Indikator und dem erzielten Score im NPC-SI ?
7. Inwieweit korrelieren neurologische Befunde mit biochemischen Markern des M. Niemann-Pick Typ C bei Personen mit Intelligenzminderung?

Hieraus ergeben sich wiederum folgende Hypothesen:

Hypothesen

H1: Personen mit Intelligenzminderung weisen häufig neurologische Symptome auf

H2: Besonders häufig lassen sich bei den untersuchten Personen neurologische Symptome nachweisen, die generell Bewegungsstörungen zugeordnet werden können, im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen

H3: Der Schweregrad und die Kumulation der Symptome ist altersabhängig

H4: Neurologische Befundkonstellationen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines M. Niemann-Pick Typ C

H5: Je niedriger der IQ-Indikator, desto höher der NPC-SI

H6: Je höher der NPC-SI, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass die spezifischen Biomarker auch auffällig sind

Methoden

Vorgehen

Für ein neurologisches Screening bei Personen mit Intelligenzminderung bieten sich die Bewohner der evangelischen Förder- und Pflegeeinrichtung des Michaelshofs in Rostock sehr gut an, da sie neben der Intelligenzminderung oft auch körperliche Behinderungen aufweisen und bezüglich ihrer Krankengeschichte sehr gut katamnestisch erfasst sind.

Nach einem positiven Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock für das Vorhaben wurden die Bewohner des Michaelshofs von der betreuenden Allgemeinmedizinerin Frau Dr. Engelhardt nach folgenden, von Prof. Häßler vorgegebenen Kriterien, ausgewählt: unklare Dysarthrie, Ataxie, Epilepsie, depressive oder schizophrene Symptome. Insgesamt erfüllten 156 von 221 Bewohner mindestens eins dieser klinischen Kriterien. Bei den in Frage kommenden Bewohnern wurden von den gesetzlichen Betreuern schriftliche Einverständniserklärungen, nach mehrzeitiger umfänglicher Aufklärung, teils unter Einbeziehung der Betroffenen, und Aushändigung einer Patienteninformation eingeholt. Angeboten wurden Vorträge an verschiedenen Terminen. Jeder betroffene Bewohner konnte ebenfalls erscheinen, die Termine wurden postalisch und per Aushang, sowie über das Pflegepersonal bekannt gegeben. Die Aufklärungen und Informationen wurden im Voraus postalisch, bei ausbleibender Antwort mehrfach, über die Universität Rostock versandt. Bei nicht Erscheinen der Betreuer zu den Terminen erfolgte eine telefonische Aufklärung.

Im Zeitraum von Anfang Januar 2014 bis Ende März 2014 wurden 50 Personen, von denen durch ihre Betreuer ein Einverständnis vorlag, neurologisch eingehend untersucht. Mehr Einverständnisse lagen in diesem Zeitraum nicht vor.

Das Alter erstreckte sich von 18 Jahren bis 68 Jahren. Es wurden 36 männliche und 14 weibliche Bewohner untersucht. Die Patienten wurden nach entsprechender Vereinbarung mit den Gruppenbetreuern entweder in ihren Zimmern oder aber in den Gemeinschaftsräumen im Beisein der Betreuer oder einer Vertrauensperson körperlich neurologisch untersucht.

Untersucht wurden die Bewohner von der Verfasserin der Arbeit. Auf einen Kittel wurde größtenteils verzichtet. Der Untersuchungsverlauf begann mit einer kleinen Aufwärmphase im Sinne eines Gesprächs, oder aber einfache Interaktionen. Je nach Patient und seinen Reaktionen auf die Untersucherin initial wurde im Beisein des Betreuers untersucht oder alleine.

Die eingehende körperliche Untersuchung orientierte sich an dem Aufnahmebogen der Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universitätsmedizin Rostock (siehe Anhang). Zusätzlich wurden Dysphagien und neu aufgetretene Gleichgewichtsstörungen fremdanamnestisch vom Pflegepersonal erfragt.

Teilweise waren einzelne standardisierte Prüfungen aufgrund von kognitiven Einschränkungen nicht möglich. Auch verweigerten sich ca. 10 Patienten in Teilen der Untersuchung oder zeigten deutliche Stressreaktionen. In solchen Fällen mussten Verhaltensbeobachtungen des Untersuchers und Pflegepersonals hinzugezogen werden um den Untersuchungsbogen möglichst zu vervollständigen. Die gesamte Untersuchung beschränkt sich auf ca. 30 Minuten pro Patient.

Die erhobenen Untersuchungsergebnisse wurden in eine Tabelle übertragen. Daraus wurde dann für jeden einzelnen Patienten der Niemann-Pick-Suspicion-Index⁷¹ errechnet (siehe Abbildung 4 weiter unten).

Aufgrund häufig fehlender körperlicher Voruntersuchungen wurde in dieser Arbeit kein longitudinaler Verlauf verzeichnet, sondern eine punktuelle Bestandsaufnahme gemacht. Deswegen wurde der NPC-SI verwendet, und kein Vorgehen wie in der Data-Base gewählt. Ab einem Index-Wert von 40 Punkten wurde eine Blutentnahme von 10 ml EDTA- Blut angestrebt und, wenn möglich, vorgenommen. Das Blut wurde an das Stoffwechsellabor am Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Münster zu Prof. Marquardt geschickt das sich auf die Diagnostik von Stoffwechselerkrankungen und im speziellen auf die Diagnose des M. Niemann-Pick Typ C spezialisiert hat. Hier wurden die Serumwerte der Chitotriosidase und die Oxysterole bestimmt. Ein Wert der Chitotriosidaseaktivität oberhalb des Cut-off von 200 nmol/h pro mg, sowie der Oxysterole über 38 ng/ml⁸⁰ führten zu einer genetischen Analyse aus denselben Blutproben. Eine zusätzliche Hautbiopsie wurde aufgrund der schmerzhaften Prozedur bei den grundsätzlich ängstlichen Patienten nicht vorgenommen.

Intelligenzquotient

Für eine weitere bessere Gruppierung in der Auswertung der untersuchten Patienten wurde bei allen eine Einteilung nach vermutlichem IQ-Wert gebildet, basierend auf dem Verhalten des Patienten bezüglich des Verständnisses der Anweisungen und konkreten Ausführungen. Es lag bei keinem der Patienten eine Intelligenztestung vor. Diese hier von mir erarbeitete Einschätzung wurde auf der Grundlage folgender Fähigkeiten und Symptome vorgenommen (nach den Kriterien der WHO von 2013, welche die Fähigkeiten des Individuums bezüglich Kognition, Sprache, motorische Fähigkeiten und soziale Fähigkeiten einteilt)⁸¹ Sprachfähigkeit (1-4 Punkte), Kooperation (1-5 Punkte), Gang (1-6 Punkte), Finger-Nase-Versuch (1-4 Punkte), Knie-Hacke-Versuch (1-4 Punkte) (als Ausdruck der Fähigkeit zur Ausführung von Anweisungen und der motorischen Fähigkeiten). Diese Informationen wurden aus dem neurologischen Untersuchungsgang gewonnen.

Die Sprachfähigkeit wurde über Antworten vom Patienten evaluiert, keine Sprache wurde mit 4 Punkten bewertet, lallende Laute erhielten 3 Punkte, einfache Sätze wurden mit 2

Punkten bewertet, nahezu vollständige Sätze mit kleineren Fehlern oder fehlerfreie Artikulation mit 1 Punkt. Die Kooperation des Patienten wurde ebenfalls während der Untersuchung beurteilt. Fehlende Kooperation (hier im Sinne des nicht Verstehens der Anweisungen) wurde mit 5 Punkten bewertet. Stark fehlerhaftes oder stark lückenhaftes Ausführen der Anweisung bei häufigem Wiederholen der Aufforderung wurde mit 4 Punkten gewertet. Teils (50 %) lückenhaftes oder fehlerhaftes Ausführen wurde mit 3 Punkten gewertet. Größtenteils entsprechendes Ausführen und Kooperation im Untersuchungslauf wurde mit 2 Punkten bewertet. Vollständige Kooperation und nahezu fehlerfreies Befolgen der Untersuchungsanweisungen wurde mit 1 Punkt bewertet. Als Aufforderungen galten zum Beispiel das Hinsetzen, die Aufforderung den Finger zur Nase zu führen und das Knie zur Hacke sowie das Bewegen der Augen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass der Patient den Untersucher akustisch und inhaltlich versteht (die Anweisung wurde gegebenenfalls auch vorgeführt). Der Gang wurde nach den gleichen Kategorien, wie in Tabelle 4 der Untersuchungsbefunde, dargestellt befundet. Je niedriger der vergebene Punktwert, desto besser die ausgebildete Fähigkeit. Nicht verstehen der Anweisung oder die fehlende Fähigkeit sie auszuführen wurden bei Sprache und Kooperation als maximale Punktzahl bewertet, da es in Hinblick auf diese Variable insgesamt als ähnliches Ergebnis wertbar ist bezüglich der Bewertung des zu vermutenden IQ-Wertes. Die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung wurden in SPSS (IBM, Version 21, Jahr 2012) eingegeben. Die neurologischen Untersuchungsbefunde wurden in 0 (nicht vorhanden/ negativ) und 1 (vorliegend/ positiv) eingeteilt um eine einheitliche und möglichst fehlerfreie Berechnung und gute Darstellung der Untersuchungsergebnisse zu erreichen. Bei manchen Untersuchungsbefunden gab es mehrere Ausprägungen, so zum Beispiel beim Gangbild, Finger- Nase- Versuch und Knie- Hacke- Versuch. Um eine binäre Kodierung weiterhin aufrechterhalten zu können, wurden die Untersuchungsergebnisse als Kategorien gewählt und eine 1 in der entsprechenden Kategorie vergeben, in den restlichen dann eine 0. Fehlende Werte wurden ausgenommen oder als systemisch fehlend kodiert, sodass die Ergebnisse nicht verfälscht wurden. Dadurch war ein einheitliches Bewertungssystem vorhanden.

Es wurden die Häufigkeiten und Verteilungen dargestellt in einer deskriptiven Statistik.

Die untersuchten Bewohner wurden in drei Altersgruppen eingeteilt um eventuelle altersspezifische Unterschiede herauszuarbeiten. Eine Einteilung erfolgte so, dass sich in allen drei Altersgruppen annähernd gleich viele Personen befanden. Hieraus ergab sich eine Gruppe der jüngsten Personen (18-45 Jahre), mittelalte Personen (46-55 Jahre) und der älteren Personen (56-68 Jahre). Ein Gruppenvergleich für jede Unterkategorie wurde anhand des Chi-Quadrat Tests mit Fisher's exaktem Test bei Bedarf für die drei

gebildeten Altersgruppen durchgeführt. Es wird von keiner Normalverteilung innerhalb der Stichprobe ausgegangen, die Stichproben sind unverbunden.

Ergebnisse

Demographische Angaben

Es wurden insgesamt 50 Bewohner der Pflege- und Fördereinrichtung Michaelshof untersucht, darunter 36 männliche und 14 weibliche. Das Gesamalter erstreckte sich von 18 Jahren bis 68 Jahren, im Mittel 49,52 Jahre. Das Alter der Frauen erstreckte sich von 21 Jahren bis 68 Jahren, der Mittelwert lag um 48,29 Jahre. In der Gruppe der Männer waren die jüngsten Bewohner 18 Jahre, die Ältesten 67, im Mittel 50 Jahre.

Tabelle 1 Alterszusammensetzung der untersuchten Bewohner

Alter	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gesamt	50	18	68	49,52	13,57
Weiblich	14	21	68	48,29	16,20
männlich	36	18	67	50	12,62

Tabelle 2 Darstellung Geschlechterverteilung

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
männlich	36	72
weiblich	14	28
Gesamtsumme	50	100

Es wurden 3 Altersgruppen gebildet um eine altersabhängige Übersicht zu erhalten.

Es ergab sich eine Gruppe der jüngsten Patienten, eine mittelalte Gruppe mit den meisten Patienten, und eine Gruppe der ältesten.

Gruppe 1: 18-45 Jahre

Gruppe 2: 46-55 Jahre

Gruppe 3: 56-68 Jahre

Tabelle 3 Verteilung in den Altersgruppen

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
1,00	13	26	26
2,00	20	40	66
3,00	17	34	100
Gesamt	50	100	

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Personen in den einzelnen Gruppen, aufgeteilt nach Alter. Durch diese Aufteilung befanden sich in allen Gruppen annähernd gleich viele Personen. Da es mehrere Patienten gleichen Alters gab, konnte keine exakt gleiche Aufteilung erfolgen.

Körperlich neurologische Untersuchung

Obwohl die Compliance abhängig vom Grad der Intelligenzminderung sehr unterschiedlich war, konnten folgende Befunde erhoben werden. Tabelle 4 zeigt die Befunde der körperlich neurologischen Untersuchung

Variablen	Beschreibung	Häufigkeit	Prozent
<u>Motorische Qualitäten</u>			
Motilität	voll	33	66
	eingeschränkt	10	20
	amotil	2	4
	Fehlend	5	10
Grobe Kraft Arme	Voll (5/5)	35	70
	Leicht abgeschwächt (4/5)	6	12
	Deutlich abgeschwächt (3/5)	2	4
	Fehlend	7	14
Grobe Kraft Beine	Voll (5/5)	31	62
	Leicht abgeschwächt (4/5)	6	12
	Deutlich abgeschwächt (3/5)	6	12
	Fehlend	7	14

Arm- Halte- Versuch	unauffällig	10	20
	Beidseits positiv (absackend)	7	14
	Einseitig positiv (absackend)	1	2
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (Aufforderung nicht befolgt/ verweigert)	32	64
Einbeinstand	möglich	8	16
	unsicher möglich	4	8
	Nicht möglich	7	14
	Nicht erhebbar (Aufforderung nicht befolgt/ verweigert)	31	62
Fallneigung(anamnestisch)	Ja	11	22
	Nein	30	60
	Fehlende Angaben	9	18
Finger- Nase- Versuch	Unauffällig	24	48
	Leicht ataktisch	7	14
	Deutlich ataktisch	3	6
	Nicht erhebbar (Aufforderung nicht befolgt/ verweigert)	16	32
Knie- Hacke- Versuch	unauffällig	11	22
	Einseitig unauffällig	1	2
	Nicht erhebbar (Aufforderung nicht befolgt/ verweigert)	38	76
Gang	unauffällig	10	20
	Breit	11	22
	Unsicher, breit	13	26
	Einseitig hinkend, unsicher, breit	4	8
	Nur mit Hilfe	5	10
	Fehlende Untersuchung (verweigert/ Aufforderung nicht befolgt)	7	14
Diadochokinese	Eudiadochokinese	11	22
	verlangsamt	7	14
	Disdiadochokinese	5	10
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert, Aufforderung nicht befolgt)	27	54
<u>Hirnnerven/ Neurologie</u>			
Pupillenweite	eng	34	68
	mittelweit	8	16
	weit	3	6
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	5	10
Pupillenisokorie	isokor	44	88
	anisokor	1	2
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	5	10

Pupillensymmetrie	seitengleich	42	84
	Nicht seitengleich	3	6
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	5	10
Lichtreaktion	beidseits	45	90
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	5	10
Konvergenzreaktion	beidseits	45	90
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	5	10
Augenbewegungen	Schnell in alle Richtungen	35	70
	Träge in alle Richtungen	6	12
	Eingeschränkt n. oben und unten	5	10
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	4	8
Nystagmus	Nein	45	90
	Ja	2	4
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	3	6
N. Facialis	unauffällig	41	82
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	9	18
Gaumensegel	mittig	31	62
	Gespalten/ deformiert	1	2
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	18	36
Zungengröße	normal	33	66
	groß	7	14
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	10	20
Zungenbewegung	unauffällig	39	78
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	11	22
Gehör	Grob unauffällig	35	70
	schwerhörig	1	2
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	14	28
Sprachartikulation	deutlich	4	8
	Leicht undeutlich	14	28
	Stark undeutlich	10	20
	Nicht erhebbar bei Untersuchung/ Keine	22	44
Vertikale Blickparese supranukleäre	nein	46	92
	ja	4	8

Kooperation	Voll kooperativ	5	10
	Versteht das meiste	14	28
	Versteht wenig	15	30
	Versteht fast keine Anweisungen	6	12
	Kein Befolgen der Anweisungen	10	20

Reflexe

Reflex Brachiorad. Links	unauffällig	39	78
	gesteigert	5	10
	vermindert	2	4
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	4	8
Reflex Brachiorad. Rechts	unauffällig	35	70
	gesteigert	8	18
	vermindert	3	6
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	4	8
Reflex Bizeps links	unauffällig	40	80
	gesteigert	4	8
	vermindert	2	4
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	4	8
Reflex Bizeps rechts	unauffällig	36	72
	gesteigert	7	14
	vermindert	3	6
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	4	8
Reflex Trizeps links	unauffällig	39	78
	gesteigert	4	8
	vermindert	2	4
	erloschen	1	2
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	4	8
Reflex Trizeps rechts	unauffällig	36	72
	gesteigert	6	12
	vermindert	3	6
	erloschen	1	2
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	4	8
Reflex Quadrizeps links	unauffällig	35	70
	gesteigert	8	16
	vermindert	2	4
	erloschen	1	2
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)	4	8

Reflex Quadrizeps rechts	unauffällig		35	70
	gesteigert		8	16
	vermindert		2	4
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)		5	10
Babinski rechts	negativ		39	78
	positiv		2	4
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)		9	18
Babinski links	negativ		38	76
	positiv		3	6
	Fehlendes Untersuchungsergebnis (verweigert)		9	18
Seitendifferenz Brachioradialis	Nein		46	92
	Ja		3	6
		Fehlend	1	2
Seitendifferenz Bizeps	Nein		46	92
	Ja		3	6
		Fehlend	1	2
Seitendiff. Trizeps	Nein		47	94
	Ja		2	4
		Fehlend	1	2
Seitendifferenz Quadrizep	Nein		45	90
	Ja		4	8
		Fehlend	1	2
Seitendifferenz Babinski	Nein		45	90
	Ja		3	6
		Fehlend	2	4

Viszerale Symptome

Milzvergrößerung	Nicht palpabel		28	56
	palpabel		6	12
		Fehlend (verweigert)	16	32
Lebervergrößerung	Nicht palpabel		27	54
	palpabel		7	14
		Fehlend (verweigert)	16	32

Niemann- Pick- Suspicion Score spezifische Kategorien

Geschwister mit Aszites	Nicht erörterbar	50	100
Neonat. Ikterus	Nicht erörterbar	50	100
Hepatosplenomegalie (dies stellt die Ausprägung einer Leber und/oder Milzvergrößerung dar)	nein	42	84
	Ja	8	16
Hydrops fetalis	Nicht erörterbar	50	100
Gelastische Kataplexie	nein	50	100
Dysarthrie/ Dysphagie	nein	34	68
	ja	16	32
Dystonie	nein	30	60
	ja	20	40
Progressive Spastik	nein	43	86
	Ja	7	14
Hypotonie	nein	44	88
	Ja	6	12
Krampfanfälle	nein	50	100
Myoklonus	nein	48	96
	Ja	2	4
Kognitiver Verfall/ Demenz	nein	49	98
	ja	1	2
Psychotische Symptome	nein	50	100
Behandlungsresistente Psychiatrische Symptome	nein	50	100
Andere psych. Symptome	nein	49	98
	ja	1	2
Aggressives Verhalten im Kindesalter	nein	50	100
Entwicklungsverzögerung	Nicht erörterbar	50	100

Eine Organvergrößerung wurde anhand eines Abtastens des Abdomens mit anschließender Perkussion erhoben. 6 Personen hatten eine palpable Milzvergrößerung, 7 eine palpable Lebervergrößerung. Eine Sonografie wurde nicht durchgeführt. Bei der standardgemäßen bimanuellen Abdomenuntersuchung konnte in den aufgezählten Fällen ein vergrößertes Organ im rechten und linken oberen Quadranten ertastet werden. Die Leber war stets mit weicher Begrenzung zu ertasten, sodass sich hier kein Anhalt für eine weitere Abklärung- bei ansonsten unauffälliger Klinik- ergab. Eine Dystonie mit auffälligem Muskeltonus, Rumpfhalteschwierigkeiten oder überschießenden Bewegungen wiesen 20 von 50 Bewohnern auf.

Eine Ataxie, die oft mit Sturzneigungen einherging, konnte in 30 Fällen eindeutig nachgewiesen werden.

Eine Spastik mit Muskeltonuserhöhung und gesteigerten Muskeleigenreflexen lag in 7 Fällen vor.

Die Dysarthrie wurde deutlich bei der Untersuchung, wenn die Personen sich mit der Wortformung schwer taten, bei guter Verarbeitung der Anweisungen nicht adäquat schnell antworten konnten oder lallende Laute formten.

Dysphagie wurde oft durch die betreuende Person als das typische Verschlucken beschrieben und als solche dokumentiert.

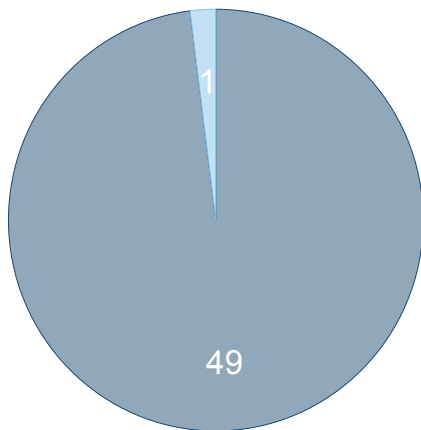
Ein Nystagmus fand sich bei einer Person. Eine Epilepsie wurde bei keinem der Untersuchten gefunden.

Fünf Personen wiesen in der Untersuchung eine Fallneigung auf, wobei eine Sturzneigung fremdanamnestic (Pflegepersonal) bei insgesamt 10 Bewohnern angegeben wurde.

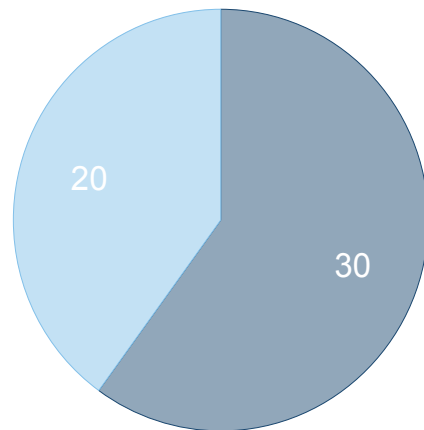
Die folgenden Tortendiagramme (Abb. 3) fassen die Hauptbefunde visualisiert zusammen. Untersuchungsergebnisse, die durchweg negative oder positive Ergebnisse ergaben, werden hier nicht aufgeführt. Die Kategorie „Andere Psychiatrische Symptome“ ist eine umfassende, allgemeine Kategorie im NPC-SI, die dazu dient Symptome zu erfassen und mit Punkten zu versehen, die nicht explizit abgefragt wurden. Ein Patient hatte einen Tic entwickelt mit Klatschen und Gesicht abwischen. Nachdem dieser Untersuchungsbefund in keiner anderen Kategorie erfasst wurde, taucht er unter diesem Punkt auf. Das initiale Auswahlkriterium der schizophrenen Symptome und Depression erfüllte keiner der Bewohner.



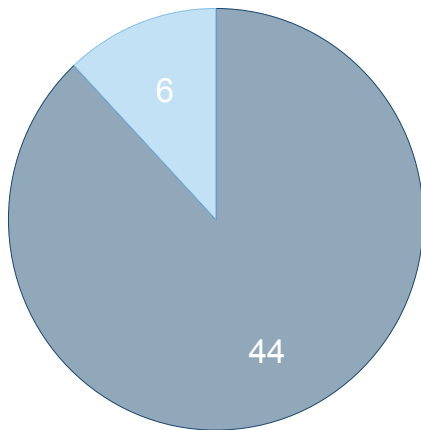
anderePsychiatrischeSymptome



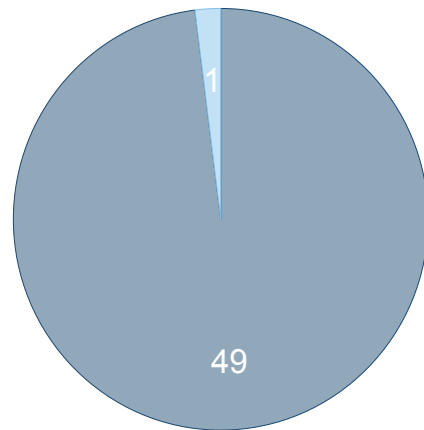
Dystonie



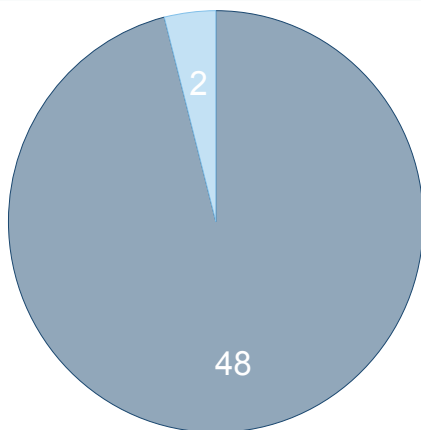
Hypotonie



kognitiverVerfallDemenz



Myoklonus



progressiveSpastik

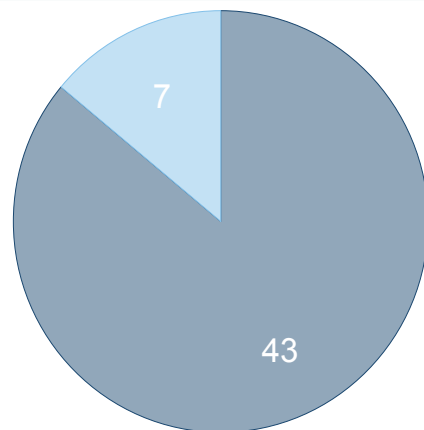




Abb. 3: Auftreten der markanten Befunde graphisch dargestellt

Niemann-Pick-Suspicion-Index

Die Ergebnisse der Untersuchung und Anamnese wurden in den NPC-SI übertragen. Hieraus ergab sich bei 11 Personen ein Wert über 40 Punkten.

Abbildung 4 auf den nächsten Seiten zeigt die Auflistung der Patienten und Kategorien des NPC-SI mit Punktevergabe und Gesamtpunktzahl. Die Farbgebung orientiert sich am Original NPC-SI Blatt.

Patient Nummer	Gesamtpunktzahl	Viszeral			
		neonataler Ikterus	Splenomegalie / Hepatomegalie	Hydrops fetalis	Geschwister mit fet. Aszites
zu vergebende Punkte		20	20	1	1
3	10				
4	26				
5	10				
6	25				
7	10				
8	20				
9	30				
10	20				
11	25				
14	10				
15	75		20		
16	41		20		
17	35				
19	10				
20	10				
21	55				
22	10				
24	10				
25	51		20		
26	1				
27	40		20		
28	10				
29	40		20		
30	30				
31	10				
32	10				
33	10				
34	10				
35	30				
36	20				
37	10				
38	41				
39	55				
40	60				
41	10				
42	40		20		
44	50		20		
45	10				
46	20				
47	10				
48	31		20		
49	5				
50	15				

Neurologisch									
Vert. Supran. Blickparese	Gel. Kataplexie	Ataxie, Stürze	Dysarthrie/ Dysphagie	Dystonie	progr. Spastik	Hypotonie	Entwicklung sverzögerun g	Krampfanfall	Myoklonus
40	40	10	10	10	5	1	1	1	1
		10							
			10	10	5	1			
		10							
		10		10					
		10							
		10	10						
		10	10	10					
		10	10						
		10		10	5				
				10					
40				10	5				
		10		10		1			
		10	10	10	5				
			10						
		10							
40		10			5				
		10							
		10							
		10	10	10		1			
									1
		10		10					
		10							
		10	10						
		10	10	10					
		10							
			10						
		10							
		10	10	10					
		10		10					
		10	10						
		10							
		10		10		1			
40		10							
40				10		1			
			10						
		10		10					
		10	10	10					
			10						
		10	10						
				10					
		10					1		
					5				
				10	5				

Die häufige Vergabe von 10 Punkten kam durch oft vergebene 10 Punkte in den Kriterien Dysarthrie/ Dysphagie, Dystonie, sowie Ataxie/ Fallneigung zustande. Dies sind Schlüsselsymptome der Erkrankung, sodass sie im Vergleich eine hohe Punktzahl zum Gesamtergebnis beitragen.

Die Patienten mit Werten über 40 Punkten erhielten ihre hohe Punktzahl vor allem durch Punktevergabe bei Hepato/ Splenomegalie, sowie auffällige Augenbewegungen. Die Abb. 5 gibt einen Überblick über die Verteilung der Punkte im NPC-SI in Abhängigkeit vom Alter. Es gab keinen Bewohner jünger als 30 Jahre, der einen Wert über 40 hatte. Den höchsten Wert wies ein Bewohner im Alter von 58 Jahren auf.

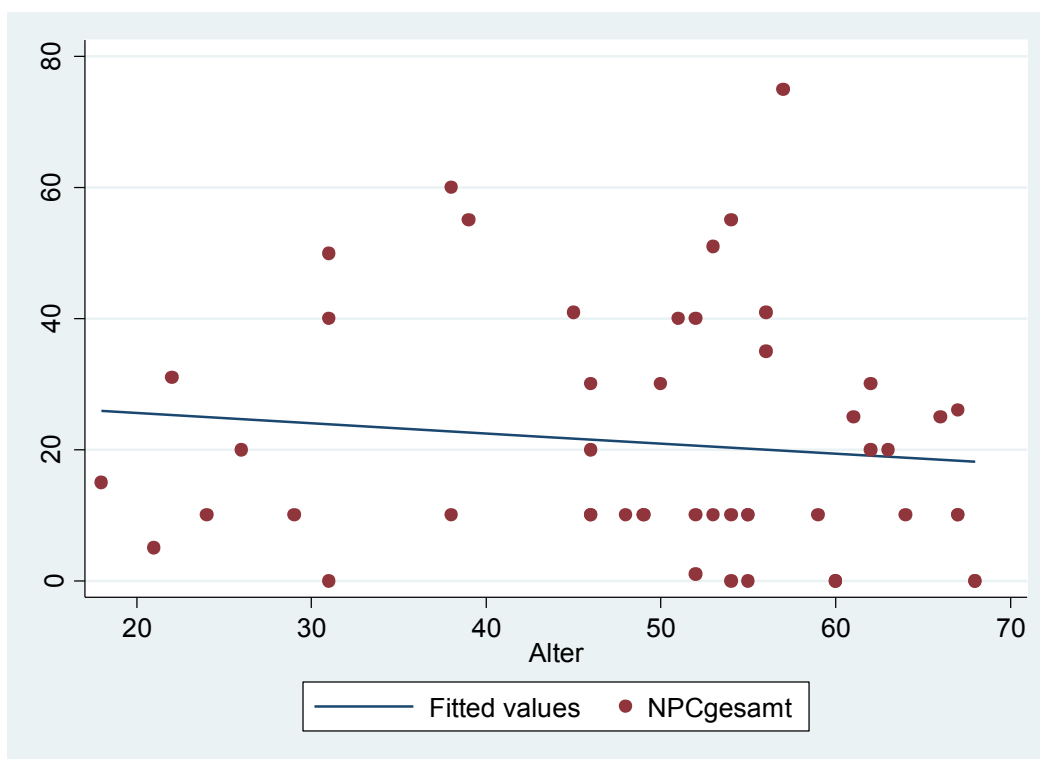


Abb. 5: Streudiagramm, NPC-SI Gesamtpunktezahl auf Alter bezogen dargestellt.

Zur Untersuchung auf statistisch signifikante Unterschiede und Auffälligkeiten innerhalb der gebildeten Altersgruppen wurde zu den einzelnen Symptomen ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es handelt sich um unabhängige Stichproben mit einer nicht-Normalverteilung.

Tabelle 5 Altersgruppen - Ataxie und Stürze Kreuztabelle

		Ataxie und Stürze		Gesamt
		nein	ja	
	1,00	7	6	13
Altersgruppen	2,00	7	13	20
	3,00	6	11	17
Gesamt		20	30	50

Tabelle 5 zeigt die zahlenmässige Verteilung von Ataxie und Sturzneigung innerhalb der gebildeten Altersgruppen.

**Tabelle 6 Chi-Quadrat mit Fisher-Korrektur
Altersgruppen und Ataxie/ Sturzneigung**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	1,813 ^a	2	,404	,418		
Likelihood- Quotient	1,859	2	,395	,418		
Exakter Test nach Fisher	1,804			,418		
Zusammenhang linear-mit-linear	,169 ^b	1	,681	,734	,405	,125
Anzahl der gültigen Fälle	50					

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,00.

b. Die standardisierte Statistik ist -,411.

Tabelle 6 zeigt die Durchführung des Chi-Quadrat Tests. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, der errechnete Wert liegt über 0,05. Damit wird die Hypothese, dass die Ausprägung Merkmale vom Alter abhängen abgelehnt. Das Merkmal Ataxie und Sturzneigung zeigt damit keine signifikant höhere Anzahl in einer der gebildeten Altersgruppen.

Weiter erfolgte die Überprüfung der Symptome Dysarthrie und Dysphagie in den drei Altersgruppen.

Tabelle 7 Altersgruppen zu Dysarthrie und Dysphagie Kreuztabelle

		Dysarthrie und Dysphagie		Gesamt
		nein	ja	
Altersgruppen	1,00	9	4	13
	2,00	13	7	20
	3,00	12	5	17
Gesamt		34	16	50

Tabelle 7 stellt die Auflistung der Häufigkeiten der Symptome Dysarthrie und Dysphagie nach Altersgruppen in einer Kreuztabelle dar

Tabelle 8 Chi-Quadrat-Tests Altersgruppen zu Dysarthrie und Dysphagie

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlic hkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	,405 ^a	,817	,928		
Likelihood- Quotient	,407	,816	,928		
Exakter Test nach Fisher	,455		,928		
Zusammenhang linear-mit-linear	,140 ^b	,708	,724	,424	,133
Anzahl der gültigen Fälle	50				

a. 1 Zellen (16,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,80.

b. Die standardisierte Statistik ist -,374.

Tabelle 8 zeigt die statistische Berechnung. Der errechnete Wert mit Fisher's exaktem Test liegt deutlich über dem Signifikanzniveau von 0,05. Hier wurde Fisher's exakter Test angewendet, da es sich in einem Feld unter 5 Fallzahlen handelt. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist also nicht signifikant, Dysarthrie und Dysphagie unterscheiden sich nicht zwischen den Altersgruppen.

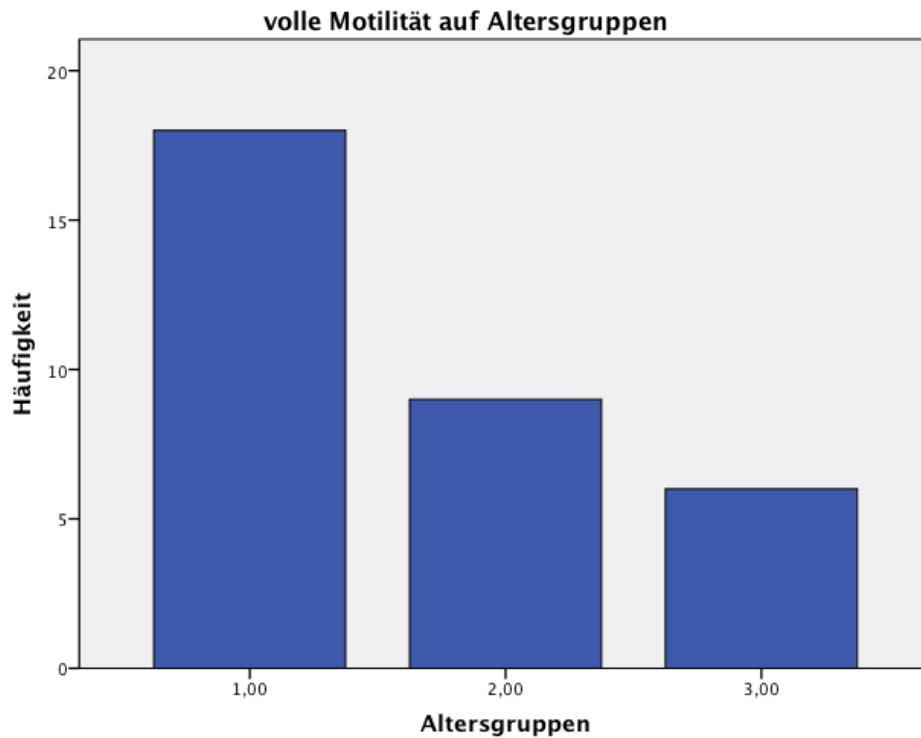


Abb. 6: Das Balkendiagramm zeigt die stetige Abnahme der vollen Motilität je nach Altersgruppe.

Tabelle 9 Berechnung Chi-Quadrat-Tests von Motilität und Altersgruppe

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	9,474 ^a	2	,009	,008		
Likelihood- Quotient	10,364	2	,006	,013		
Exakter Test nach Fisher	9,556			,008		
Zusammenhang linear-mit-linear	9,256 ^b	1	,002	,002	,002	,002
Anzahl der gültigen Fälle	45					

a. 2 Zellen (33,3 %) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,47.

b. Die standardisierte Statistik ist -3,042.

Tabelle 9 zeigt die statistische Berechnung: Es wurde eine Berechnung mit dem Chi-Quadrat Test durchgeführt mit exaktem Fisher Test bei Besetzung der Felder mit Fallzahl unter 5. Es ergab sich eine signifikante der Abnahme der Motilität nach Altersgruppen. Der errechnete Wert ist signifikant mit 0,008. Wie bei Hunter et. al beschrieben, kann dies mit dem Alterungsprozess zusammen hängen.⁸³

Tabelle 10 Verteilung nach Altersgruppen

3 Altersgruppen	Diadochokinese
1,00	5
2,00	11
3,00	7
Insgesamt	23

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Diadochokinese. In 27 Fällen konnte sie nicht erhoben werden. Aus diesem Grund lässt sich hier sinnvoll nur diese deskriptive Statistik erheben.

Zur weiteren Aufarbeitung der Untersuchungsergebnisse wurde der Gang mit seinen 5 Ausprägungen statistisch aufgearbeitet.

Gangarten in den drei Altersgruppen

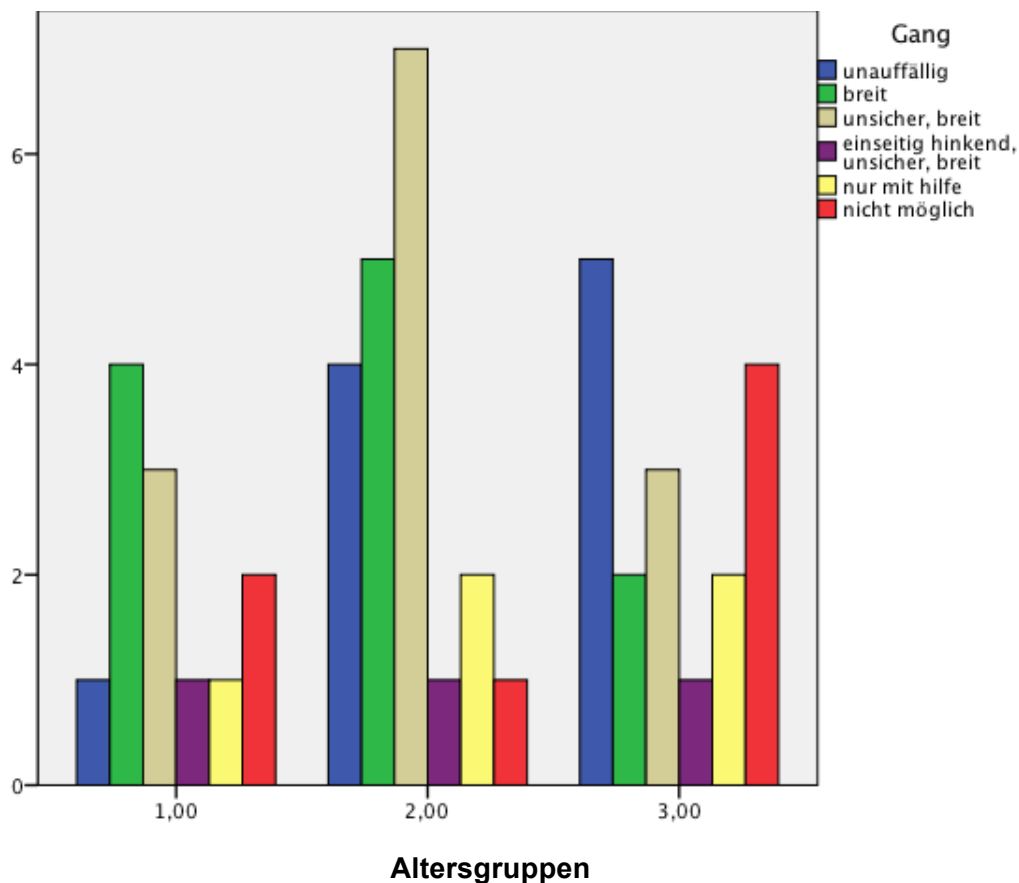


Abb. 7: Diese Abbildung zeigt die Ausprägung und Verteilung der erhobenen Gangbeurteilung farblich unterschieden und aufgeteilt nach Altersgruppen.

Wie bereits oben beschrieben wurde die Merkmalsausprägung breiter Gang, unauffälliger Gang etc. als Kategorie gewählt, um dann eine 1 (= zutreffend) oder 0 (=unzutreffend) zu vergeben. Also hat ein Patient in einer Kategorie eine 1 und in allen anderen eine 0. Hierdurch wurde die Berechnung und Darstellung aller Merkmale betreffend homogen und vereinfacht. Da es sich hier häufig um Fallzahlen unter 5 handelt, wurde der Chi-Quadrat Test mit Fisher's exaktem Test durchgeführt für jede einzelne Gangart. Hierbei zeigte sich keine statistisch signifikante Häufung einer Gangart abhängig von der Altersgruppe. Aufgrund der Übersichtlichkeit werden die Berechnungen hier nicht einzeln dargestellt.

Patienten, die diese Untersuchung verweigerten oder bei denen die Beurteilung nicht möglich war, wurden als systemisch fehlend von dieser Berechnung ausgenommen.

Häufigkeitsverteilungen in den Altersgruppen wurden einzeln mit den Untersuchungsbefunden in den Ergebnissen der Kategorien für Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacke-Versuch, Augenbewegungen, Sprachartikulation, Einbeinstand, Reflexe, sowie Pyramidenbahnzeichen und in der Kategorie der einzelnen Hirnnerven durchgeführt. Signifikante Zusammenhänge wurden statistisch mittels Chi-Quadrat Test (ggf. mit Fisher's exaktem Test) geprüft zwischen NPC-SI und Alter, Geschlecht, Gang, Sprachartikulation, Einbeinstand, Motilität und Augenbewegungen, sowie Reflexstatus der oberen und unteren Extremitäten. Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Zur besseren Übersicht wurden die Berechnungen hier nicht aufgeführt.

Auch die Kategorie Ataxie/ Sturzneigung wurde mit den verschiedenen Gangarten mittels Chi-Quadrat Test mit Fisher's exaktem Test als nicht signifikant voneinander abhängig errechnet.

Detailliert berechnet wurde noch Ataxie bezüglich den auffälligen Gangkategorien und ihren Ausprägungen.

Tabelle 11 Detaillierte Tabelle Ataxie und Stürze zu breiter Gangart

			Ataxie und Stürze		Gesamt
			nein	ja	
Gang=breit	andere	Anzahl	14	24	38
		% innerhalb von Gang=breit	36,8%	63,2%	100,0%
		% innerhalb von AtaxieStürze	73,7%	80,0%	77,6%
	breit	Anzahl	5	6	11

Gesamt	% innerhalb von Gang=breit	45,5%	54,5%	100,0%
	% innerhalb von AtaxieStürze	26,3%	20,0%	22,4%
	Anzahl	19	30	49
	% innerhalb von Gang=breit	38,8%	61,2%	100,0%
	% innerhalb von AtaxieStürze	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 11 zeigt die detaillierte Verteilung der Gangart ‚breit‘ in den Gruppen mit Ataxie und Sturzneigung an und ohne. Für bessere Vergleichbarkeit wurden hier auch die prozentualen Anteile angezeigt.

Es erfolgte die Berechnung mittels Chi-Quadrat und Fisher's exaktem Test.

Tabelle 12 Chi-Quadrat-Tests Ataxie zu breiter Gangart

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	,267 ^a	1	,606	,729	,429	,237
Kontinuitätskorrektur ^b	,027	1	,869			
Likelihood-Quotient	,263	1	,608	,729	,429	
Exakter Test nach Fisher				,729	,429	
Zusammenhang linear-mit-linear	,261 ^c	1	,609	,729	,429	
Anzahl der gültigen Fälle	49					

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,27.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

c. Die standardisierte Statistik ist -,511.

Tabelle 12 zeigt die statistische Berechnung. Hieraus ergibt sich kein Zusammenhang zwischen Ataxie/ Sturzneigung und der breiten Gangart. Der errechnete Wert bei Fisher's exaktem Test liegt über dem Signifikanzniveau von 0,05. Daraus muss geschlussfolgert werden, dass es sich um keine abhängigen Variablen handelt.

c. Die standardisierte Statistik ist 1,341.

Tabelle 14 zeigt die Chi-Quadrat Berechnungen für die Kategorie „unsicherer und breiter Gang“, also eine zusätzliche Merkmal zum alleinigen breiten Gang. Auch hier zeigt sich keine Signifikanz.

Selbe Berechnungen wurden für alle weiteren Gangarten durchgeführt. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Gangarten und der Ataxie.

Nach Analyse der einzelnen körperlichen Befunde und wechselseitiger Überprüfung einzelner Ausprägungen, wurde der NPC-SI begutachtet.

Die NPC-SI Durchschnittswerte pro Gruppe wurden mittels ANOVA Analyse auf Signifikanz überprüft.

Tabelle 15 Bericht über durchschnittliche NPC-SI Gesamtpunktzahl pro Altersgruppe

Altersgruppen	Mittelwert	N	Standardabweichung
1,00	26,6923	13	20,52391
2,00	18,3500	20	16,68997
3,00	19,8235	17	19,16454
Insgesamt	21,0200	50	18,52135

Mittelwerte des NPC-SI innerhalb der Gruppen, gebildet anhand der Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und Übertragung in den Bogen (Siehe Abb.4)

Tabelle 16 Test der Homogenität der Varianzen

Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
,784	2	47	,462

Wie Tabelle 16 zeigt, ist eine Homogenität innerhalb der Gruppen gegeben mit einem Signifikanzwert über 0,05.

Tabelle 17 Einfaktorielle ANOVA

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	585,190	2	292,595	,848	,435
Innerhalb der Gruppen	16223,790	47	345,187		
Gesamt	16808,980	49			

Tabelle 17 zeigt der errechnete Wert zwischen den Gruppen ergibt einen Wert deutlich über dem Signifikanzniveau von 0,05. Damit ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Die Ausprägung des NPC-SI unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Altersgruppen.

Variable IQ- Indikator

Aus den Beobachtungen (siehe Methodik) bei der Untersuchung bezüglich Sprachfähigkeit, Kooperation, Gang, Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacke-Versuch wird die Variable IQ-Indikator (IQ-Indik) gebildet. Diese Beobachtungen und Schlussfolgerungen werden aufgrund der neurologischen Untersuchung gemacht, wie oben beschrieben. Es werden Punkte vergeben für die einzelnen Fähigkeiten, daraus ergibt sich pro Bewohner ein kumulativer Punktwert von 6 bis höchstens 23 Punkten. Je weniger Punkte ein Patient bekommt, desto weniger auffällig die Untersuchungsergebnisse.

Es ergeben sich drei Gruppen, rein nach gleichmäßiger Häufigkeit aufgeteilt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht hinsichtlich einzelner Symptome.

Gruppe 1 (0-13 Punkte) ist die Gruppe mit den niedrigsten Punktwerten, in der sich 19 Personen befinden. Diese Gruppe der motorisch und kognitiv geringsten Einschränkungen. Dies zeichnete sich besonders durch ein gutes Verstehen der Untersuchungsanweisungen und regelhafter Befolgung aus. Dieselben Bewohner waren weniger von körperlicher Berührungsangst betroffen. Ein einzelner Fall in dieser Gruppe zeichnete sich sogar lediglich durch körperliche Beeinträchtigungen aus und schien intellektuell wenig betroffen.

Gruppe 2 (14-17 Punkte) ist besetzt mit 15 Personen, welche sich recht heterogen präsentieren. Oft scheinen die motorischen Fähigkeiten und die sprachliche Entwicklung, sowie die Verarbeitung von Anweisungen das Problem. Manche dieser Patienten waren

einer Untersuchung zugewandt, andere verfielen in Panik, was zum Abbruch der Untersuchung führte.

Gruppe 3 (18-23 Punkte) beinhaltet 16 Personen. Diese Patienten sind deutlich geistig eingeschränkt. Von diesen Patienten wurde eine körperliche Annäherung oft nur teilweise oder nach mehreren Versuchen geduldet.

Streudiagramm Alter auf IQ-Indikator

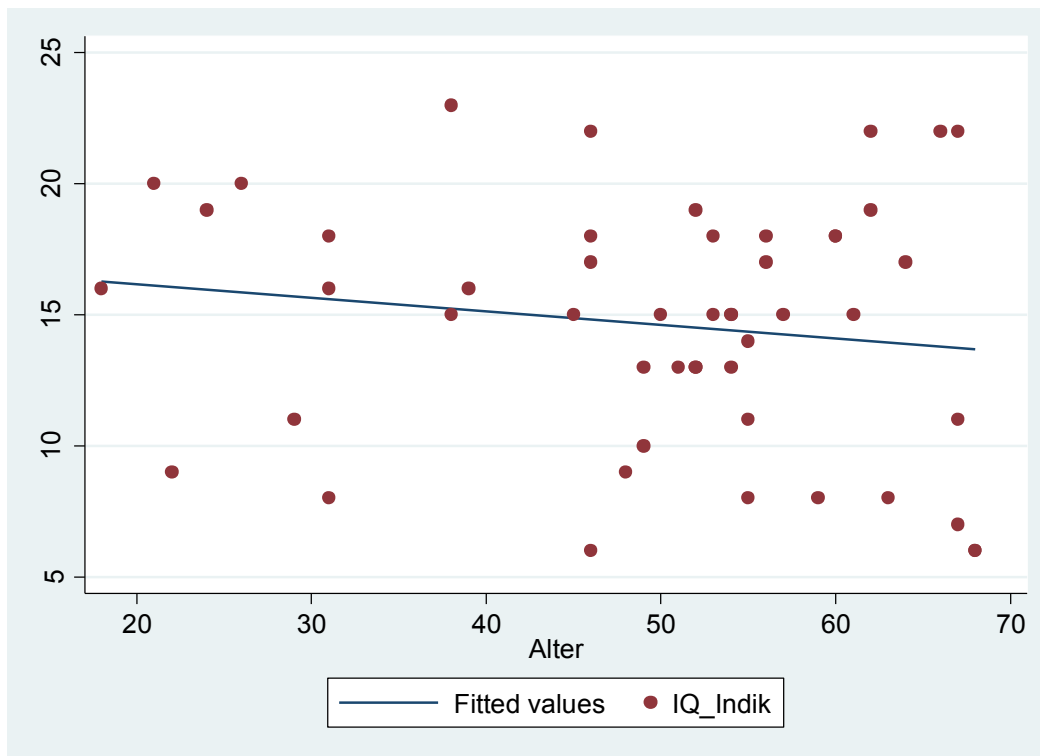


Abb. 8: Das Streudiagramm zeigt die Verteilung des IQ-Indikators im Verhältnis zum Alter.

Es ergab sich nach statistischer Überprüfung auch hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der gebildeten Hilfsvariable IQ-Indikator und Alter.

Zur Überprüfung ob es einen Zusammenhang zwischen dem NPC-SI gibt und einem vermuteten IQ wurden drei Gruppen nach dem NPC-SI gebildet werden:

0-10 Punkte: Eine Gruppe mit relativ unspezifischen Symptomen. (Beschreibung der unspezifischen Symptome, die zur Vergabe von 10 Punkten führt siehe oben)

Hier liegt der durchschnittliche IQ-Indikator Wert bei 12,96 (allgemeiner Durchschnitt 14,41).

15-35 Punkte: Diese Personen zeigen etwas mehr neurologische, viszerale oder auch psychiatrische Symptome und erhalten dadurch im NPC-SI mehr Punkte.

Hier liegt der durchschnittliche IQ-Indikator bei 17,25 (allgemeiner Durchschnitt 14,41).

40-75 Punkte: Hier finden sich Personen, die laut Score Empfehlung auf M. Niemann-Pick Typ C getestet werden sollten (ab 40 Punkten). Der durchschnittliche IQ-Indikator lag bei 15,45 (allgemeiner Durchschnitt 14,41).

Auffällig ist, dass sich in dieser Gruppe die Bewohner mit den oben beschriebenen Augenbewegungen wiederfinden (N=5). Durch die hohe Punktevergabe bei diesem Symptom erhielten die Betroffenen eine hohe Punktzahl im NPC-SI.

Laborbefunde-Biomarker

Die im Stoffwechsellabor des Universitätsklinikums Münster bestimmten Biomarker lagen sämtlich unterhalb der auffälligen Cut-off Werte wie aus Tabelle 18 ersichtlich. Somit erfolgte auch keine weiterführende genetische Differenzierung.

Tabelle 18 Werte der untersuchten Biomarker nach Patient

Chitotriosidase (normal < 100nmol/h/ml)		Oxysterole (normal<0,05 nanog/mikrol)
Patient 25	40,2 nmol/h/ml	0,019 nanog/mikrol
Patient 40	54,7 nmol/h/ml	0,031 nanog/mikrol
Patient 16	29,6 nmol/h/ml	0,016 nanog/mikrol
Patient 38	75,9 nmol/h/ml	0,031 nanog/mikrol
Patient 15	87,6 nmol/h/ml	0,023 nanog/mikrol
Patient 29	30,3 nmol/h/ml	0,016 nanog/mikrol

Der Patient mit dem höchsten NPC-SI wies auch den höchsten Chitotriosidase Wert auf (aber noch im Referenzbereich).

Es wurden 6 von 11 Patienten untersucht bei denen eine Blutentnahme möglich war und die Zustimmung der Betreuer vorlag.

NPC-SI und Laborwerte

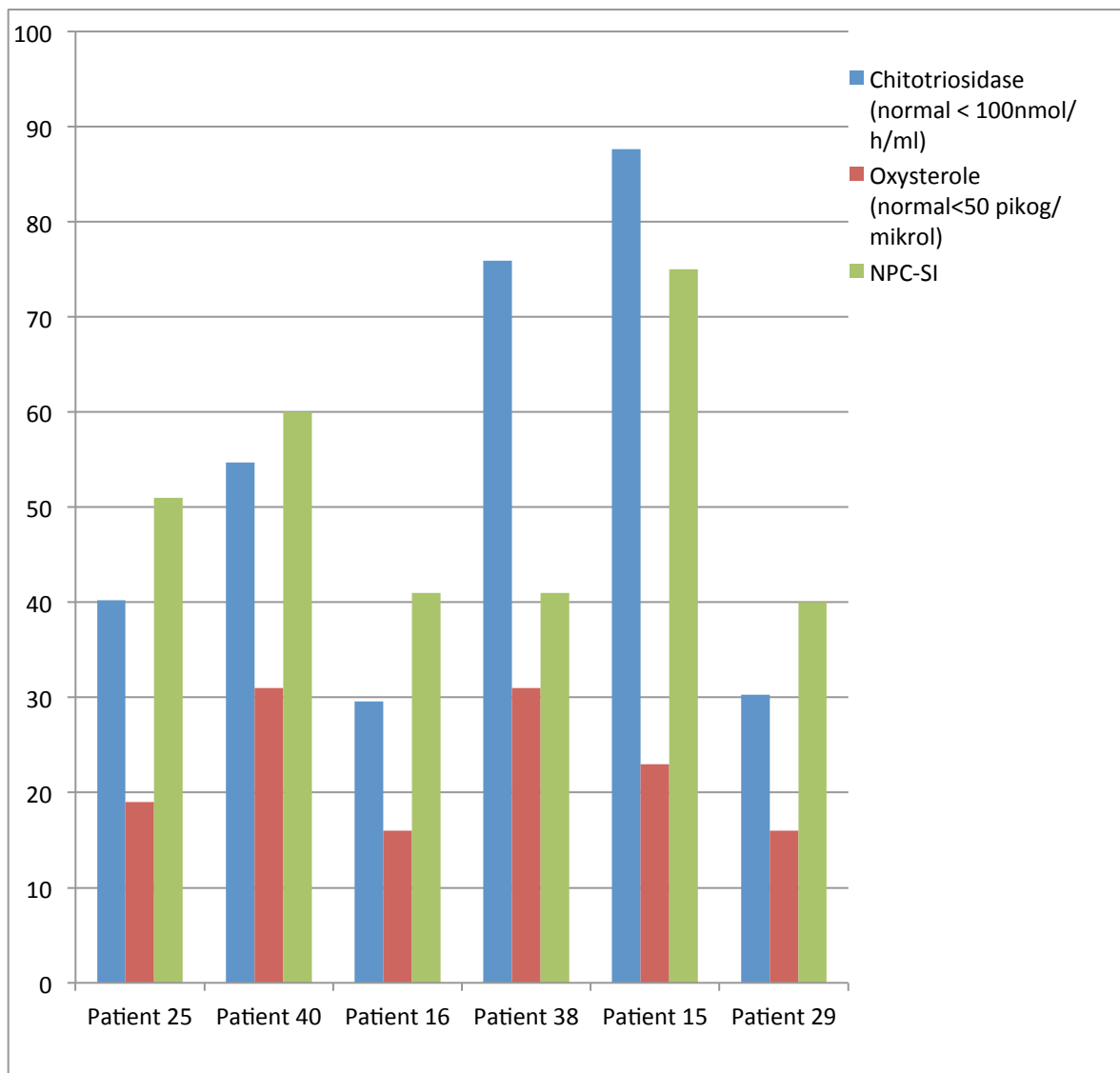


Abb. 9: verdeutlicht die Zusammenhänge zwischen den Chitotriosidase, Oxysterole und NPC-SI-Werten pro Patient

Zur Besseren Darstellung wurde die Einheit der Oxysterole umgerechnet von nanogr/mikroliter in pikogr/mikroliter.

Diskussion

Beantwortung Hypothese 1

„Personen mit Intelligenzminderung weisen häufig neurologische Symptome auf“

Personen mit Intelligenzminderung und ihre neurologischen Befunde sind noch nicht häufig in Studien untersucht worden. Die folgenden Studien befassten sich mit dem allgemeinen Gesundheitszustand von Personen mit Intelligenzminderung und konnten zeigen, dass diese Patienten häufig Probleme in der Kommunikation erleben. Dies lässt sich sicherlich multifaktoriell erklären. Allgemein ist die Studienlage zu diesem Thema allerdings dürftig. Hier sollen wichtige Studien dazu verglichen und diskutiert werden.

Die erste Studie befasst sich mit Patienten mit Intelligenzminderung in der Allgemeinarzt Praxis. Auf körperlicher Ebene konnte von Schrojenstein et. al bei Personen mit Intelligenzminderung vor allem sensitive Einschränkungen gefunden werden. Unerkannte Höreinschränkungen, z.B. durch latente Mittelohrinfektionen, sowie fehlende oder falsche Sehhilfen stellen ein häufiges Problem dar und führen zu eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit- unabhängig von einer Intelligenzminderung- und der Fähigkeit die eigenen körperlichen Symptome und Zustände wahrnehmen und beschreiben zu können. Auffällig war zudem, dass Patienten mit Intelligenzminderung zweimal mehr Diagnosen als Patienten ohne Intelligenzminderung aufweisen. Ein Grund ist neben der erschwerten Kommunikation sicherlich die Umsetzung körperlicher Betätigung.⁸²

Dies stimmt bereits mit den speziellen Risiken, wie in der Einleitung beschrieben, überein. Eine weitere Studie von Charlot et. al konnte aufzeigen, dass Nebenwirkungen durch Psychopharmaka ein ebenfalls unterschätztes Problem in dieser Patientengruppe darstellen. Sie werden von den Patienten und ihrer Umgebung mitunter auch fehlinterpretiert als neue Symptome einer neurologischen Grunderkrankung. Durchschnittlich erhielten die in dieser zitierten Studie untersuchten Patienten drei Psychopharmaka, folglich steigt die Zahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Diese wiederum könnten als neue Symptome interpretiert werden und neue Medikamente nach sich ziehen. Ein häufiges somatisches Problem stellten außerdem Obstipation und GERD (Gastro-ösophageale Refluxerkrankung, engl: Gastro-esophageal-reflux-disease, Abkürzung GERD) dar. Eine Abgrenzung zwischen Symptomen und Arzneimittelnebenwirkungen ist in diesem Patientenkollektiv, wie oben beschrieben, schwierig. Wieder erschwert die persönliche Wahrnehmung und Kommunikationsfähigkeit der Patienten bezüglich ihres Körpers und eventueller Symptome mit Krankheitswert die Diagnose.⁸³

Eine Literaturübersicht aus dem Jahre 2016 von D.A. Bilder et. al bezüglich des Einflusses der Phenylalaninkonzentration (Phe) im Blut erwachsener Phenylketonurie-Patienten auf ihre neuropsychiatrischen und exekutiven Fähigkeiten zeigte innerhalb

dieser Population zwei häufige neurologische Diagnosen. Patienten mit Phenylketonurie zeigen meist eine Intelligenzminderung unterschiedlichen Ausmaßes, je nach Beginn der Therapie und Ausmaß der Phe-Konzentrationen im Gehirn. Bei Meta- Analyse von 14 Studien wurde Epilepsie mit einer Prävalenz von 10% sowie Tremor mit 29% unter 1028 untersuchten Patienten gefunden.⁸⁴

Eine weitere Studie bezüglich des Fragilen-X-Syndroms aus dem Jahr 2016 von Häßler et. al konnte, innerhalb der hier mehrfach untersuchten 75 Patienten mit Intelligenzminderung, in 52 % der Fälle eine verminderte Feinmotorik, sowie in 5 % Ataxien identifizieren.⁸⁵

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden bereits vorausgewählt durch die oben genannten Kriterien (unklare Dysarthrie, Ataxie, Epilepsie, depressive und/oder schizophrene Symptome).

Tabelle 19 Vergleich Studien

Kategorien	FXS Studie	Review PKU	Screening Michaelshof
Alter	2- 82 (ø 16,7 Jahre)		18- 68 (ø 49,5 Jahre)
Geschlecht (M/ W)	84/ 16 %		72/ 28 %
Hauptbefunde	Ataxie	Epilepsie	Ataxie
	verminderte Feinmotorik	Tremor	undeutliche Sprachartikulation
			Gangunsicherheiten
	veränderter Muskeltonus		Dystonie
			Dysphagie/ Dysarthrie

Tabelle 19 zeigt den Vergleich der neurologischen Hauptbefunde der FXS- Studie von Häßler et. al, der Literaturübersicht von D.A. Bilder et. al und des Screenings dieser Studie.

Neben diesen Kriterien konnten keine weiteren neurologischen Auffälligkeiten mit überdurchschnittlicher Häufung gefunden werden. Neben einer Bestätigung der initialen Einschlusskriterien der Bewohner in dieses Screening, konnte eine Einordnung des neurologischen Zustandes der Bewohner in die momentane Studienlage von Personen mit Intelligenzminderung und ihres neurologischen Befundes stattfinden. Verglichen mit den anderen vorliegenden Studien zeigten sich auch hier Ataxien und Gangunsicherheiten, sowie eine undeutliche Sprachartikulation. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist, dass 45 von 75 Patienten der Fragilen- X- Studie Sprachtherapie erhielten, was sich mit der in dieser Studie gemachten Beobachtung der undeutlichen Sprachartikulation deckt.

Hinsichtlich der Kommunikation traten ausgeprägte Schwierigkeiten auf, begonnen bei spärlicher Artikulation einiger Patienten, bis hin zu ausgeprägter Angst während der Untersuchung. Diese konnte teilweise trotz Anwesenheit der zuständigen Betreuer oder Angehörigen nicht überwunden werden, oder verschlimmerte sich sogar. In einigen Fällen führte es zu einem Abbruch der Untersuchung.

Beantwortung Hypothese 2

„Besonders häufig lassen sich bei den untersuchten Personen neurologische Symptome nachweisen, die generell Bewegungsstörungen zugeordnet werden können, im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen“

In diesem ausgewählten Kollektiv fanden sich durchweg Patienten mit Bewegungseinschränkungen. Die Motilität nahm mit zunehmendem Alter ab.

Einerseits könnte hier als Ursache natürlich eine neurologische Grunderkrankung vorliegen. Dieser Befund lässt sich andererseits durch das fortschreitende Alter erklären, wodurch körperliche Erkrankungen, die die Motilität einschränken, natürlich ebenfalls zunehmen. Diese Beobachtung wird auch bei gesunden Personen gemacht.⁸⁶

Eine Studie von Kaddumukasa et. al aus dem Jahr 2016, sowie eine Studie von Dewhurst et. al 2012 untersuchten beide die Allgemeinbevölkerung hinsichtlich neurologischer Erkrankungen. Ziel dieser beiden Arbeiten war es, eine Bestandsaufnahme des Gesundheitszustandes zu machen, um weitere Planung und Gesundheitspolitik daran ausrichten zu können. Kaddamukasa et. al untersuchte die 3000 Patienten in Uganda neurologisch und konnte hierbei vor allem Periphere Polyneuropathie (PNP), chronische Kopfschmerzen und Epilepsien feststellen. Das Durchschnittsalter für PNP zeigte sich hierbei um die 45 Jahre.⁸⁷

Dewhurst et. al konnten unter der älteren Bevölkerung Tansanias (70 Jahre und aufwärts) vor allem Tremor diagnostizieren mit 48,2 %.⁸⁸ Beide in Studien festgestellte neurologische Befunde können zu einer eingeschränkten Bewegungsfähigkeit aufgrund von Unsicherheit führen.

Eine 2015 veröffentlichte Studie aus Ungarn untersuchte die motorischen Fähigkeiten von insgesamt 225 Grundschulkindern mit Intelligenzminderung und ohne im direkten Vergleich. Hier konnte nach statistischer Analyse ein deutlicher Unterschied gefunden werden, die Kinder mit Intelligenzminderung waren hinsichtlich ihrer motorischen Fähigkeiten der Kontrollgruppe deutlich unterlegen.⁸⁹

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Menschen mit Intelligenzminderung bereits in frühen Jahren andere körperliche Entwicklungen durchlaufen, und langsamer motorische Fähigkeiten erlernen, obwohl nur eine Lernbehinderung diagnostiziert wurde. Verglichen

mit Personen ohne Intelligenzminderung sind sie also körperlich benachteiligt und bedürfen anderer Vorsorge, Versorgung und Förderung.

Aufgrund der Erkenntnisse aus der ungarischen Studie ist es wahrscheinlich, dass die meisten dieser Bewohner ihre motorische Entwicklung auf eine andere Art und Weise vollzogen als es von Kindern und später Erwachsenen im Allgemeinen erwartet wird.

Dies unterstreicht die speziellen Risiken, die bereits oben genannt wurden, und stellt gleichzeitig die Sonderstellung und Problematik der Diagnostik und Therapie heraus. Gleichzeitig geben die afrikanischen Studien Anlass zur Vermutung, dass es auch bei der Allgemeinbevölkerung eine zunehmende neurologische Beeinträchtigung mit steigendem Alter und damit einhergehender Gangunsicherheit und Bewegungseinschränkungen gibt, unabhängig von einer Intelligenzminderung. Die hier untersuchten Personen mit Intelligenzminderung starten also auf einem anderen Level bezüglich der Motorik, scheinen aber im Vergleich zur Normalbevölkerung dem natürlichen Alterungsprozess zu unterliegen.

Beantwortung Hypothese 3

„Der Schweregrad und die Kumulation der Symptome sind altersabhängig“

Es konnte hier keine signifikante Zunahme von speziellen neurologischen Auffälligkeiten mit zunehmendem Alter festgestellt werden.

Zur Diskussion steht hier natürlich in wie fern die Einschränkung der Motilität und des Ganges mit einer neurologisch manifesten Grunderkrankung zusammen hängt. Oder aber ob es sich im Einzelfall um eine altersentsprechende Normalentwicklung handelt wie auch in der Normalbevölkerung. Wie bei Charlot et. al beschrieben, leiden Personen mit Intelligenzminderung eher unter einem körperlich schlechteren Zustand. Naheliegend ist, dass dies mit der gegenüber der Norm veränderten Körperwahrnehmung, den zahlreichen Nebendiagnosen, und damit einhergehender Mehrfachmedikation zusammenhängt.

Hinzu kommt sicherlich ein reduziertes Sportangebot für Menschen mit Intelligenzminderung, sowie der intensivere Förderbedarf hinsichtlich der motorischen Entwicklung.

Beantwortung Hypothese 4

„Neurologische Befundkonstellationen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines M. Niemann-Pick Typ C“

Wie oben bereits beschrieben, spricht die Konstellation der Ataxie, die supranukleäre vertikale Blickparese und eine gelastische Kataplexie für das Vorliegen der Erkrankung nach Suspicion Score. Die aufgestellte Vermutung, dass es sich bei dieser Kombination

eventuell um die Erkrankung des Morbus Niemann-Pick Typ C handelt konnte sich innerhalb dieses gewählten Kollektivs nicht bestätigen. Nachdem sich die Erkrankung allerdings durchaus heterogen und zu verschiedenen Lebenszeitpunkten manifestieren kann, sollte man bei Kombination der Symptome stets an diese Erkrankung denken. Wie sich bei der Etablierung der Niemann-Pick Database bei Stampfer et. al herausstellte, sind die unspezifischen Symptome meist zuerst vorliegen.⁹⁰ Dies macht eine frühzeitige Diagnose und Behandlung in der Praxis schwierig. Die markanten Untersuchungsbefunde kommen meiste erst im späteren Verlauf hinzu.

Beantwortung Hypothese 5

„Je niedriger der IQ-Indikator, desto höher der NPC-SI“

Die Frage ob es einen Zusammenhang zwischen NPC-SI und IQ-Indikator gibt, kann in dieser Studie klar mit Nein beantwortet werden. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen oder Häufungen von hohen NPC-SI und niedrigem IQ (siehe Ergebnisteil).

Beantwortung Hypothese 6

„Je höher der NPC-SI, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass die spezifischen Biomarker auch auffällig sind“

Die Wahrscheinlichkeit erhöht sich mit Zusammentreffen der verschiedenen Symptome und einhergehend einem erhöhten NPC-SI. Der Index wurde auf dieser Annahme entwickelt. In dieser Studie gab es jedoch keine untersuchten Bewohner mit den typischen neurologischen Symptomen und den für die Erkrankung wegweisenden erhöhten Biomarkern. Bei der Blutentnahme zeigten sich keine über dem Cut-off erhöhten spezifischen Marker bezüglich der Erkrankung bei den 6 getesteten Personen. (siehe Abb. 10 weiter oben).

Da sich bei M. Niemann-Pick Typ C erst die späten Symptome als klassisch zeigen, und deswegen auch erst dann mit entsprechendem Score gewertet werden, führen viele unspezifische Symptome zu einem relativ hohen Score. Dies macht den NPC-SI in den unteren Bereichen, und bei vielen anderen unspezifischen Symptomen, eher zum Wegweiser statt zum verlässlich spezifischen Diagnostik-Tool bezüglich einer fraglichen Blutentnahme. Diese Problematik wiederum lässt sich durch die Natur der Erkrankung nicht vermeiden.

Studienkritik

Die geringe Zahl der Patienten (N=50) lässt häufig keine Verallgemeinerungen zu oder mehr als eine rein deskriptive Statistik.

Manche Patienten konnten aufgrund der Compliance nur eingeschränkt untersucht werden, die Untersuchungsabbrüche führten zu einer lückenhaften Auswertung.

Dadurch ergaben sich Lücken im Einzelbefund und natürlich in der Score Berechnung, die als Entscheidungsgrundlage zur Blutanalyse verwendet wurde.

Eine Hepatosplenomegalie konnte teilweise palpatorisch erhoben werden, jedoch wird in vielen wissenschaftlichen Veröffentlichungen darauf hingewiesen, dass eine mögliche Vergrößerung dieser Organe dem Untersucher ohne Sonografie häufig entgeht. (s.o.)

Wie bereits in zwei Studien (Schrojenstein et. al und Charlot et. al) beobachtet, waren auch diese Patienten mit Intelligenzminderung generell häufiger eingeschränkt in der Kommunikation.

Auch mir entzogen sich die Bewohner teilweise, entweder mitten in der Untersuchung, oder aber direkt zu Anfang. Es wirft sich hier also die Frage auf, in wie weit diese herkömmlichen, standardisierten Untersuchungen für einen fremden Untersucher auf Patienten mit kognitiven Einschränkungen anzuwenden sind, ob eine herkömmliche körperlich-neurologische Untersuchung für dieses Patientenkollektiv geeignet ist wie wir sie kennen.

Subjektiver Vergleich jüngerer und älterer Bewohner

Bemerkenswert ist, dass die jüngeren Bewohner in ihren motorischen und sprachlichen Fähigkeiten (Anzahl der Wörter und Geschwindigkeit des Verstehens) deutlich besser waren. Sie scheinen während ihrer Entwicklung mehr gefördert worden zu sein. Dies kann einerseits mit der besseren medizinischen Versorgung und damit verminderter somatischer Komplikationen zusammenhängen in den letzten Jahrzehnten.

Andererseits hat sich allgemein die Förderung von Menschen mit Intelligenzminderung seit den 1960er Jahren in Deutschland verändert. In der Gesellschaft wurde ein breiteres Bewusstsein geschaffen zum Beispiel durch die „Aktion Sorgenkind“ 1964. In den 1980er Jahren kam vor allem das Integrationsprinzip und der Normalisierungsgedanke zum Tragen. Die frühere Ausgliederung und gesonderte Beschulung der Betroffenen wurde in Frage gestellt und durch Maßnahmen wie z.B. einer gemeinsamen Beschulung in Integrationskindergärten oder -Schulen begonnen.⁹¹

Ebenfalls auffallend war die stetig abnehmende Anzahl an Bewohnern im jüngeren Alter, was wahrscheinlich multifaktorielle Gründe hat (verbesserte und breiter angelegte Pränataldiagnostik, bessere Schwangerenberatung und -versorgung, allgemeine Abbildung der Geburtenzahlen, etc.).

So finden sich unter den ab 1991 Geborenen nur noch 14 Bewohner ohne Diagnose mit den hier beschriebenen Symptomen. Zum Vergleich: Die Jahrgänge 1950-1960 waren mit 36 Bewohnern vertreten, 44 Bewohner wurden zwischen 1961-1970 geboren, 20 Bewohner von 1971 bis 1980. 1981-1990 waren es 15 Bewohner.

Hier ist also eine stete Abnahme der Bewohnerzahlen zu verzeichnen, die mit oben genannten Gründen zusammenhängen könnte.

Vergleich Kohorte mit Ataxie mit und ohne M. Niemann- Pick Typ C

Die häufige Punktevergabe beim Symptom der Ataxie muss kritisch gesehen werden. Es gibt viele neurologische Erkrankungen, die mit diesem Symptom einhergehen. So sollten bei Patienten mit Ataxie immer Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden und nicht sofort auf eine seltene Erkrankung wie M. Niemann-Pick Typ C fokussiert werden.

Die Stand- oder Gangataxie als Symptom kann ihre Ursache im zentralen Nervensystem (Kleinhirn oder Rückenmark) oder in der Peripherie haben.

Da M. Niemann-Pick Typ C eine zentrale Gangstörung hervorruft, möchte ich hier auch ähnliche Krankheitsbilder im Bezug auf die Ataxie vergleichen.

Patienten mit M. Niemann-Pick Typ C zeigen ein breitbasiges Gangbild, das sich zunehmend verschlechtert. Die Patienten werden immer unsicherer und verlieren schneller das Gleichgewicht, Stürze sind die Folge. Die Ursache der Ataxie liegt hier zentral, eine diffuse Atrophie des Globus Pallidum, Thalamus, roter Nucleus und Substantia nigra. Grade in den Hirnstammkernen konnten deutlich weniger multidendritische Motoneuronen gefunden werden als bei Gesunden.⁹²

Krankheitsbilder mit Ataxie und ähnlichem histologischem Korrelat sind die Multisystematrophie und M. Parkinson.

Patienten mit M. Parkinson zeigen Schwierigkeiten im Bewegungsablauf und frieren im weiteren Krankheitsverlauf in ihren Bewegungen regelrecht ein. Allgemein zeigt sich eine Reduktion der Bewegungsgeschwindigkeit. Typische Bewegungsmuster des Parkinson-Patienten sind Tremor, Rigor, sowie Akinese. Das typische Gangbild eines Patienten mit M. Parkinson zeigt sich in einer verminderten Geschwindigkeit sowie eine Verkleinerung der Schrittlänge. Diese Gangart wird oft als hastend beschrieben, da die Patienten ihrem Schwerpunkt hinterher zu laufen scheinen.

Differentialdiagnostisch richtungsweisend ist das Ansprechen der Symptomatik auf Levodopa, was im Verlauf der Krankheit allerdings wieder abnimmt.^{93 94}

Bei der Multisystematrophie sind Männer und Frauen gleichermaßen betroffen, ein Erkrankungsgipfel findet sich um 56 Jahre. Die Krankheitsinzidenz ist ähnlich selten wie M. Niemann-Pick Typ C. Im Allgemeinen schreitet die Krankheit sehr schnell voran und führt innerhalb von 6-9 Jahren zum Tod. Die Diagnosestellung stellt sich schwierig dar, da die Diagnose häufig erst durch eine Obduktion nach dem Tod sichergestellt wird. Eine histologische Sicherung der Degeneration der striatonigralen und olivopontozerebellären Bahnen mit Alpha-synuclein und glialen zytoplasmatischen Einschlusskörperchen postmortem ist obligat. Diese Patienten profitieren bezüglich der Gangunsicherheit therapeutisch am besten von physiotherapeutischen Maßnahmen und intensiver Beübung. Eine Besserung unter Levodopa ist nicht so ausgeprägt wie bei M. Parkinson. Im weiteren Verlauf tritt auch hier eine Dysphagie und Dysarthrie auf, die häufiges Verschlucken und Aspirationspneumonien zur Folge haben kann. Präventiv und zur Verbesserung der Ernährungssituation erhalten diese Patienten oft eine sog. PEG- Sonde (Perkutane Gastrotomie).⁹⁵

Das hier untersuchte Patientenkollektiv war von keiner der oben genannten Erkrankungen betroffen. Da sich bei keinem der Patienten die Ataxie als so gravierendes Problem darstellte, sodass die Person nicht mehr im Alltag bewegungsfähig war fand keine medikamentöse Therapie statt.

Zusammenfassung

Bei M. Niemann-Pick Typ C handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit sehr heterogener Symptomausprägung, je nach Einsetzen der ersten Symptome werden insgesamt 5 Typen unterschieden. Die Inzidenz ist ca. 1:120 000 Lebendgeburten, allerdings mit fraglicher Dunkelziffer durch Fehldiagnosen. Die Wahrscheinlichkeit einen Betroffenen zu diagnostizieren und therapieren zu können ist sehr gering. Untersucht wurden hier insgesamt 50 Patienten der Einrichtung Michaelshof in Rostock mit unklarer Dysarthrie, Ataxie, Epilepsie, depressiven und schizophrenen Symptomen ohne Diagnose. Die Diagnose der Schizophrenie und depressiven Symptomatik hatte allerdings keiner der Patienten erhalten. Ausgewählt wurde aus einer Gruppe von in Frage kommenden Bewohnern nach den Leitsymptomen per Zufall. Es wurden nach Zustimmung der Ethikkommission die gesetzlichen Betreuer informiert und Einverständnisse eingeholt. Die ausgewählten Bewohner wurden mit Schwerpunkt auf den allgemeinen neurologischen Zustand untersucht. Nach Untersuchung wurden die Ergebnisse hinsichtlich der M. Niemann-Pick Typ C Erkrankungswahrscheinlichkeit bewertet, hierbei wurde der Niemann-Pick-Suspicion-Index (NPC-SI) ausgerechnet. Dieser Index wurde entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung bei unspezifischen Symptomen einzuschätzen. Bei 6 Bewohnern mit erhöhtem NPC-SI, und damit Verdacht auf die Erkrankung, wurden laborchemische Bluttests vorgenommen. Keiner der Patienten wies die für die Erkrankung spezifisch erhöhten Werte der Chitotriosidase und Oxysterole im Plasma auf.

Durch die breit angelegte Untersuchung wurden Patienten mit mehrfachen Behinderungen soweit als möglich vollständig untersucht, manche überhaupt zum ersten Mal. Angst und Verweigerung führten zu Untersuchungsabbrüchen, teilweise während des späteren Untersuchungsverlaufes, teilweise schon davor. Hiermit ergibt sich natürlich die Frage der Machbarkeit dieser neurologischen standardisierten Untersuchung von Personen mit Intelligenzminderung, und damit die Übertragbarkeit und Anwendbarkeit des NPC-SI.

Es ergaben sich bei dieser geringen Anzahl an Patienten keine Symptommhäufungen oder -korrelationen, auch innerhalb der einzelnen Altersgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, bis auf den Rückgang der Motilität mit steigendem Alter. Dies kann durch eine veränderte motorische Entwicklung allgemein verursacht sein, sowie durch ein vermindertes Bewegungsangebot, oder durch die altersbedingte Entwicklung. Kritisiert werden muss die kleine Größe der untersuchten Gruppe, die kaum eine statistische Auswertung und auch keine Rückschlüsse auf eine größere Bevölkerungsgruppe zulässt. Auffallend war der bessere Förderungsgrad der jüngeren

Bewohner hinsichtlich Motorik und Sprache. Dies könnte mit der besseren und professionalisierten Förderung von Personen mit Mehrfachbehinderung innerhalb der letzten Jahrzehnte zusammenhängen.

Das klinische Bild der Ataxie und Dysphagie sollte auf andere, häufigere neurologische Krankheiten differentialdiagnostisch hin überprüft werden. Da die Dunkelziffer des M. Niemann-Pick Typ C jedoch vermutlich weitaus höher liegt als angenommen, sollte der Untersucher auch Erkrankungen aus diesem Formenkreis stets im Hinterkopf behalten.

Personen mit Intelligenzminderung stehen anscheinend ganz anderen gesundheitlichen Herausforderungen gegenüber als die Normalbevölkerung. Wir haben es hier mit einer Gruppe von Menschen zu tun, die aus mangelnder Kommunikationsfähigkeit häufig über- oder unterdiagnostiziert sind.

Die körperliche Untersuchung gestaltet sich meist schwierig und bedarf viel Einfühlungsvermögen. Sie nimmt deutlich mehr Zeit in Anspruch als die Anamnese und Untersuchung der Durchschnittsbevölkerung.

Weitere Forschung im Bereich der tatsächlichen Ursache somatischer Komorbiditäten und spezifischen Gesundheitsrisiken in dieser Bevölkerungsgruppe ist wünschenswert.

Anhang

Ethikantrag

An die
Ethikkommission der
Ärztammer Mecklenburg-Vorpommern
bei der Universität Rostock

Anzeige eines klinischen Forschungsvorhabens betreffs neurologische Untersuchung der Bewohner der evangelischen Pflege- und Fördereinrichtung Michaelshofs

A. Formales

1 Titel der Studie

Neurologisches Screening eines Patientenkollektivs mit Mehrfachbehinderung der evangelischen Förder- und Pflegeeinrichtung Michaelshof

Verantwortlicher Leiter

Prof. Dr. med. habil. F. Häßler
Medizinische Fakultät der Universität Rostock
Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter
Gehlsheimer Str. 20
18147 Rostock
Tel.: 0381-494 4601
Fax: 0381-494 4602
Email: frank.haessler@med.uni-rostock.de

Durchführende

Cand. med. Constanze Pluta

2 Kostenträger

Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter, Prof. Dr. med. habil. F. Häßler

Labortechnische Untersuchung:
Zentrum für Kinderheilkunde
- Stoffwechsellabor-
Albert- Schweitzer- Campus 1, Gebäude A13
48149 Münster
Tel.: 0251/ 83- 57736
E-mail: ute.mangels@ukmuenster.de

4 Wurde schon ein Antrag gleichen Inhalts bei einer anderen Ethikkommission gestellt?

nein

B. Untersuchungsbeschreibung

Zusammenfassung des Vorhabens

Die autosomal-rezessiv vererbte Krankheit Niemann- Pick Typ C ist eine sehr seltene Genmutation im NPC1-Gen (95%) und NPC2- Gen (5%) auf dem Chromosom 18. Dadurch verursacht ergibt sich eine schwere Störung des intrazellulären Lipidtransportes und der lysosomalen Speicherung von Cholesterin, Glyko- und Phospholipiden. Klinisch zeigt ein durchaus heterogenes Bild, abhängig von schwere der Mutation und Beginn der ersten Symptome. Typische Symptome sind die vertikale supranukleäre Blickparese, ein neonataler prolongierter Ikterus, eine Dysarthrie, Ataxie, sowie psychiatrische Symptome. Auch eine Hepatosplenomegalie zeigt sich in manchen Fällen, bei der adulten Form kann sie jedoch komplett fehlen. Da die Krankheit sich allerdings bei Beginn in der Adoleszenz auch allein über psychische Symptome zeigen kann und sich ähnlich einer Psychose (paranoides Erleben, akustische und visuelle Halluzinationen) sowie Angststörungen, Depressionen, Aggressivität, selbstverletzendem Verhalten und sozialer Isolation präsentiert, bleibt sie häufig unerkannt. Die Pflege- und Fördereinrichtung Michaelshof in Rostock beherbergt ca. 220 Menschen unterschiedlichen Alters mit geistiger sowie Mehrfachbehinderung. Da eine komplette neurologische Diagnostik inklusive körperlich neurologischer Untersuchung bei vielen Bewohnern bereits Jahre her ist, oder aber noch nie durchgeführt wurde, soll dieses im Rahmen der Untersuchung standardisiert erfolgen, um mögliche bisherige Fehldiagnosen und oder gar fehlende Diagnosen aufzuspüren, und den Betroffene eine adäquate Therapie zukommen zu lassen. Primär geht es um die Detektierung neurologischer Symptome, die gehäuft bei der lysosomalen Speicherkrankheit NPC zu finden sind. Im zweiten Schritt geht um die Bestimmung genetischer Marker im Blut, wie Oxysterole und Chitotriosidase.

Vorgehen

Die Einwohner des Michaelshofs in Rostock, Fährstraße 25 in 18147 Rostock (Alter >18 Jahre) werden von der Studentin Constanze Pluta nach einem klinischen Screening durch Prof. Häßler einer klinischen neurologischen Untersuchung

unterzogen. Prof. Häßler betreut konsiliarisch neuropsychiatrisch die Bewohner des Michaelshofes seit über 20 Jahren, seit vielen Jahren über eine KV-Ermächtigung. Präsentieren sich die Patienten mit auffälliger Neurologie, die Anlass zur Differentialdiagnose Niemann-Pick Typ C gibt, können nach Aufklärung durch Prof. Häßler, der über die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung nach dem Gendiagnostikgesetz verfügt (Bescheinigung der Ärztekammer MV vom 12.05.2012) und nach Einwilligung des Patienten bzw. seines gesetzlichen Betreuers Bluttests durchgeführt werden. Hierbei wird eine normale Blutentnahme von 2ml EDTA Blut durch medizinisches Fachpersonal vorgenommen und auf die Aktivität der Chitotriosidase und Oxysterole hin untersucht. Diese Untersuchung wird im Stoffwechsellabor des UK Münster durchgeführt. **Das Labor trägt die Kosten der Untersuchung.** Sollte sich der Verdacht der Erkrankung (NPC) bestätigen, kann eine gendiagnostische Untersuchung des Blutes stattfinden. Letztendlich kann eine medikamentöse Therapie mit Miglustat eingeleitet werden, die die Prognose der Krankheit verbessert.

Erhebungsverfahren:

Die Bewohner des Michaelshofes werden hinsichtlich unklarer Dysarthrie, Ataxie, Epilepsie, depressiver und/oder schizophrener Symptome gescreent.

Nach Aufklärung und Einwilligung des Patienten bzw. seines Betreuers erfolgt die klinische neurologisch Untersuchung (geschätzt von ca. 80 Patienten mit o.g. Auffälligkeiten).

Ergeben sich Hinweise auf eine neurologische Erkrankung, wird nach Aufklärung und Einwilligung des Patienten und/ oder seines gesetzlichen Betreuers eine Blutprobe von 2ml EDTA entnommen und dem Labor in Münster zugeführt.

Detailplanung: Die Patienten werden untersucht hinsichtlich folgender Gesichtspunkte:

- Untersuchung der Hirnnerven
 - Nervus olfactorius mit Geruchsstoffen, z.B. Kaffee
 - Nervus opticus: Überprüfung der Pupillenreaktion, Fingerperimetrie

- Nervi oculomotorius, trochlearis et abducens: Prüfung der Augenmuskeln: Verfolgung des Fingers des Untersuchers in alle Richtungen des Gesichtsfeldes
- Nervus trigeminus: Prüfung des Kornealreflexes mittels Wattebausch; Prüfung des Masseterreflexes durch Beklopfen des Kinns
- Nervus facialis: Prüfung der mimischen Muskulatur durch entsprechende Aufforderung
- Nervus vestibulocochlearis - Gehör: Stimmgabeltest; Gleichgewicht: Einbeinstand
- Nervi glossopharyngeus et vagus: Auslösbarkeit des Würgereflexes mittels Holzspatel?
- Nervus accessorius: Funktionsprüfung des Musculus sternocleidomastoideus und des Musculus trapezius
- Nervus hypoglossus : Funktionsprüfung der Zungenmotorik: Herausstrecken der Zunge
- Kleinhirnfunktionsprüfung
 - Finger-Nase-Versuch
 - Knie-Hacke-Versuch
- Untersuchung der Extremitäten und des Rumpfes
 - die Reflexprüfung der peripheren Reflexe inklusive pathologischer Reflexe
 - Patellarsehnenreflex (PSR)
 - Achillessehnenreflex (ASR)
 - Tibialis-posterior-Reflex (TPR)
 - Radius-Periost-Reflex (RPR)
 - Trizepssehnenreflex (TSR)
 - Bizepssehnenreflex (BSR)
 - Physiologische Fremdreize:
 - Bauchhautreflex (BHR)
- die Sensibilitätsprüfung aller Dermatome

- die Beurteilung der Muskulatur im Seitenvergleich bezüglich
 - Kraft (Händedruck, Halteversuch) und Muskeltonus
- obere Extremitäten im Besonderen
 - koordinierte Fingerbewegungen
 - Diadochokinese
- untere Extremitäten im Besonderen
 - Überprüfung des Gangbildes
 - Überprüfung des Gleichgewichtes durch Einbeinstand

Sollten die Ergebnisse für eine Niemann- Pick Typ C Erkrankung sprechen oder können diese nicht eindeutig ausschließen, erfolgt eine Blutentnahme von 2ml EDTA- Blut nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung des Betreuers und des Patienten. Diese Probe wird dem Stoffwechsellabor des Universitätsklinikum Münster zugeschickt. Für diese Untersuchung erfolgt auch eine gesonderte Einwilligung über ein Formblatt des Labors (siehe Anhang). Hier erfolgt die Überprüfung des Blutes auf die Aktivität der Chitotriosidase und die Menge von Oxysterolen.

Sollten diese Ergebnisse wiederum ebenfalls für Niemann- Pick Typ C sprechen, steht, nach weiteren individuellen Tests, in letzter Instanz die medikamentöse Behandlung der Patienten mit Miglustat, was dem momentanen medikamentösen Standard in der Behandlung der Erkrankung entspricht. Die Therapie ist nicht Bestandteil der Untersuchung.

Das geplante Vorgehen deckt sich mit den Empfehlungen der NP-C Guidelines Working Group zur Diagnosesicherung bei Niemann- Pick Typ C.

Aufbereitungsverfahren: Die inhaltliche und statistische Auswertung wird von Frau Constanze Pluta im Rahmen ihrer medizinischen Doktorarbeit vorgenommen.

Vorlage des Prüfplans

Entfällt

Vorgesehene Gesamtdauer

Untersuchungszeitraum bis Ende 2014

Probandenauswahl (Ein- bzw. Ausschlusskriterien)

Bewohner des Michaelshofes mit unklarer Dysarthrie, Ataxie, Epilepsie, depressiven und/oder schizophrenen Symptomen.

Art der Prüfung

Klinische Untersuchung, Blutuntersuchung

Welche Bestimmungen finden Anwendung?

Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten vom 20.02.2013, Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672)

Welche Vorprüfungen sind durchgeführt worden?

Keine

Pharmakologisch-toxikologische Prüfung

entfällt

Mögliche Komplikationen und/oder Risiken

entfällt

Risiko-Nutzen Abwägung

Die Risiken der körperlichen Untersuchung sind sehr gering.

Die Risiken der Blutentnahme umfassen Infektion der Punktionsstelle, Ausbildung eines Hämatoms sowie Nervenverletzungen im Punktionsgebiet. Bei fachgerechter Durchführung ist das Risiko sehr gering.

Dem gegenüber steht der große Nutzen für den Patienten zur Behandlung der Krankheit und einer sich daraus ergebenden Verbesserung der Symptomatik.

Kriterien für den Abbruch der Studie und evtl. Zwischenauswertung

Es ist nicht geplant, die Studie vorzeitig abubrechen.

Nach der körperlichen Untersuchung erfolgt eine Zwischenauswertung, welche Patienten für eine weiterführende Diagnostik in Frage kommen. Dies ist abhängig von den Ergebnissen der neurologischen Untersuchung.

Form und Inhalt der Probandeninformation/Probandeneinwilligung

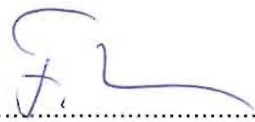
Die Teilnahme an allen Untersuchungen ist freiwillig. Eine Einwilligung der Patienten bzw. seines Betreuers ist daher nötig. Die Einwilligung zur klinischen Untersuchung und gegebenenfalls der Blutentnahme erfolgt schriftlich (siehe Formblätter).



Versicherungsschutz

Die Patienten sind im Rahmen ihrer Krankenversicherung geschützt.

Rostock, den 24.08.2013

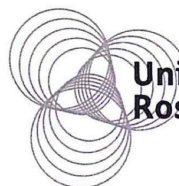

.....

Prof. Dr. med. habil. Frank Häßler

Universität
Rostock



Traditio et Innovatio



Universitätsmedizin
Rostock

Universitätsmedizin Rostock · PF 10 08 88 · 18055 Rostock

Prof. Dr. med. Frank Häßler
Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und
Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter
Gehlsheimer Str. 20
18147 Rostock

**Ethikkommission an der
Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock**

Vorsitzender:

Prof. Dr. med. Andreas Büttner
andreas.buettner@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9900

Geschäftsstellenleiterin:

Swaantje Kohlschein
kautz@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9904

Geschäftsstelle:

ethik@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9939
Fax: +49 381 494-9902

Homepage:

www.ethik.med.uni-rostock.de

02.09.2013

Stellungnahme der Ethikkommission

Berufsrechtliche Beratung gemäß § 15 der Berufsordnung

Titel der Studie: Neurologisches Screening eines Patientenkollektivs mit
Mehrfachbehinderung der evangelischen Förder- und Pflegeeinrichtung
Michaelshof

Studienleiter: Prof. Dr. med. Frank Häßler

Prüfärztin: Cand. med. Constanze Pluta

Prüfstelle: Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im
Kindes- und Jugendalter, Universitätsmedizin Rostock

Registriernummer: (Bei Schriftwechsel bitte stets angeben) **A 2013-0107**

Eingang Ethikkommission: 28.08.2013

Sehr geehrter Herr Professor Häßler,

der Vorsitzende der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock hat die von Ihnen eingereichten Unterlagen im Auftrag der Kommission geprüft. Die Unterlagen liegen der Kommission vollständig vor.

Es bestehen aus **berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken** gegen die Durchführung des o.g. Forschungsprojektes.

Wir weisen Sie darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters des Projektes und der teilnehmenden Ärzte entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission von dieser Stellungnahme unberührt bleibt.

Allgemeine Hinweise:

1. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung verbleibt beim Sponsor, bei der Leiterin/dem Leiter der klinischen Prüfung und bei den Prüferinnen/Prüfern.
2. Zusammensetzung und Arbeitsweise der Ethik-Kommission entsprechen nationalen Gesetzen, Vorschriften und der ICH-GCP-Leitlinie in der jeweils gültigen Fassung.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. A. Büttner
Vorsitzender der Ethikkommission


Swaantje Kohlschein
Geschäftsstellenleiterin

Anlage:
Mitgliederliste der Ethikkommission

Verwendeter Untersuchungsbogen

Universitätsmedizin Rostock - Zentrum für Nervenheilkunde
Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter
Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock ☎ (0381) 49 4 - 46 40 📠 (0381) 49 4 - 46 39

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. habil. F. Häßler
Jugendstation 1

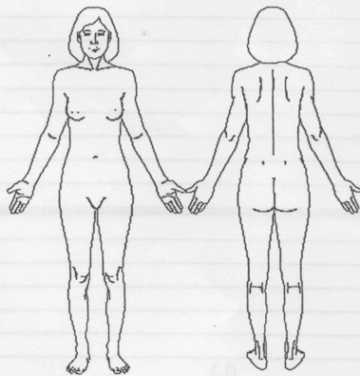
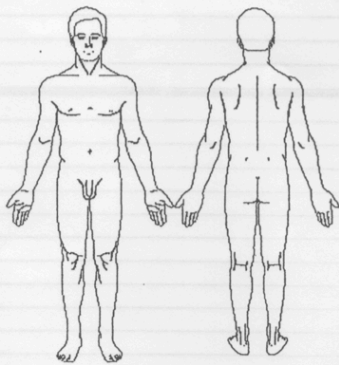
Körperliche Untersuchung

Patient/in Name:

Geb. Datum:

Körperbau	
Ernährungszustand	
Mundhöhle und Rachen	
Schilddrüse	
Lunge	
Herz	
Arterien	
Puls, Blutdruck	
Abdomen	
Vegetative Funktion	
Blasen/Mastdarmfunktion	
Genitale, sekundäre Geschlechtsmerkmale	
Schädel	
Lidspalten	
Cornealreflex	
Pupillen	
Lichtreaktion	
Konvergenzreaktion	
Gesichtsfeld	
Augenhintergrund	
Augenbewegung	
Nystagmus	
Facialis	
Trigeminus	
Rachenreflex	
Gaumensegel	
Zunge	
Sprachartikulation	
Gehör	
Geruch	
Geschmack	
Wirbelsäule	
Nervenstämme	
Tonus	
Trophik	
Motilität	
Grobe Kraft	
Armhalteversuch	
Beinhalteversuch	
Reflexe:	(R) (L)
- Brachioradialis-	
- Bizeps-	
- Trizeps-	
- Quadrizeps-	
- Triceps-Surae-	
- Bauchdecken-	
- Cremaster-	

	(R)	(L)
- Mayer-		
- Trömmner-		
- Gordon-		
- Oppenheim		
- Babinski		
Sensibilität		
- oberflächlich		
- tief		
Finger-Nase-Versuch		
Knie-Hacke-Versuch		
Gang		
Blindgang		
Romberg		
Stereognosie		
Diadochokinese		



Text

Arzt:
Datum:

UNIVERSITÄTSKLINIKUM ROSTOCK ANSTALT ÖFFENTLICHEN RECHTS



Universitätsklinikum Rostock, PF 10 08 88, D-18055 Rostock

ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE
Klinik für Psychiatrie, Neurologie,
Psychosomatik und Psychotherapie im
Kindes- und Jugendalter
Direktor: Professor Dr. med. habil. F. Häßler

Sitz: Gehlsheimer Str. 20, 18147 Rostock

E-Mail: frank.haessler@med.uni-rostock.de
Telefon: (0381) 494 4600
Sekretariat: (0381) 494 4601
Fax: (0381) 494 4602

PATIENTENINFORMATION

Titel der Studie: Neurologisches Screening eines Patientenkollektivs mit
Mehrfachbehinderung der evangelischen Pflege- und Fördereinrichtung
Michaelshof
Prüfarzt: Prof. Dr. med. Frank Häßler

Sie haben die Möglichkeit, stellvertretend als gesetzlicher Betreuer der von Ihnen betreuten Person die Teilnahme an einer Forschungsstudie zu gestatten. Klinische Studien sind notwendig, um neue Erkenntnisse über Ursachen, Verlauf und Funktionseinschränkungen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen zu erlangen.

Im Folgenden finden Sie Informationen, die Ihnen bei der Entscheidung, ob Sie teilnehmen oder nicht, helfen. Bitte lesen Sie diese Information gründlich. Ihr Arzt wird Ihnen vor Ihrer endgültigen Entscheidung die Studie erklären. Offene Fragen können Sie frei und ungezwungen mit ihm klären, bevor Sie dann freiwillig Ihr Einverständnis zur Teilnahme in schriftlicher Form erklären. Nehmen Sie sich Zeit für ihre Entscheidung, ob Sie möchten, dass die von Ihnen betreute Person an der Studie teilnimmt oder nicht.

Wie läuft die Studie ab?

Falls Sie bzw. der von Ihnen betreute Patient sich entschließen, an der Studie teilzunehmen, wird der Patient entsprechend der üblichen Standards neurologisch untersucht. Sollten sich Anhaltspunkte für eine Erkrankung vom Niemann-Pick Typ C Erkrankung ergeben, erfolgt im Rahmen notwendiger turnusmäßiger Blutentnahmen eine Untersuchung einer Blutprobe im Stoffwechsellabor des Universitätsklinikums Münster. Erst bei positiven Befunden wird das Blut in einem weiteren Schritt auf das Vorliegen der genetischen Erkrankung Niemann-Pick Typ C untersucht, wofür auch eine effektive Therapie mit Miglustat zur Verfügung steht.

Muss mein Betreuer an der Studie teilnehmen?

Es ist allein Ihre Entscheidung, ob Ihr Betreuer an der Studie teilnehmen soll oder nicht. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sollten Sie sich für eine Teilnahme

an dieser Studie entscheiden, erhalten Sie diese Patienteninformation und eine Einverständniserklärung, die Sie und Ihr Betreuer (soweit möglich) bitte persönlich datieren und unterschreiben. Entscheiden Sie sich gegen eine Teilnahme an der Studie, so entstehen Ihnen keinerlei Nachteile, weder bezüglich Ihrer medizinischen Versorgung noch sonstiger Art. Sie oder Ihr Betreuer können jederzeit ohne einen Grund zu nennen die Studie beenden, dies hat keinen Einfluss auf die Qualität der Behandlung, die es erhält. Eine Änderung Ihrer Entscheidung bezüglich der Teilnahme an dieser Studie ist zu jedem Zeitpunkt möglich.

Welche Vorteile habe ich durch die Teilnahme?

Ob Ihr Betreuer selbst von der Behandlung Nutzen zieht, ist nicht gewiss. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist zu erwarten, dass die Sicherstellung der Diagnose Niemann-Pick Typ C überhaupt eine therapeutisch wirksame Option eröffnet wird.

Kommen bei einer Teilnahme an dieser Studie irgendwelche Kosten auf mich zu?

Alle Visiten, Untersuchungen und medizinischen Tests sind kostenfrei.

Was ist, wenn etwas schief geht oder ich während der Studie Probleme habe?

Wenn Sie jetzt oder während der Studie irgendwelche Fragen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt (Name und Telefonnummer siehe Seite 3)

Was geschieht, wenn die Studie vorzeitig gestoppt wird, oder beendet ist?

Nach dem vorzeitigen oder regulären Ende der Studie wird Ihr Arzt die weitere medizinische Versorgung sicherstellen.

Was passiert mit den Ergebnissen dieser Studie?

Die Ergebnisse der Studie werden in anonymisierter Form in einer medizinischen Zeitschrift veröffentlicht

und/oder auf einer wissenschaftlichen Konferenz oder einem Symposium präsentiert werden. In jedem Fall werden die Daten anonym bleiben. Sollten Sie hierzu weitere Informationen wünschen, fragen Sie bitte Ihren Prüfarzt.

Wer organisiert und bezahlt diese Studie?

Diese Studie wird von der Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter am Universitätsklinikum Rostock organisiert.

Kontaktperson für weitere Informationen

Wenn Sie eine Frage zu der Studie haben oder einen Bericht zu einer studienbezogenen Krankheit oder Verletzung melden müssen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt:

Name:

Constanze Pluta

Adresse:

Medizinische Fakultät der Universität Rostock
Klinik für Psychiatrie, Neurologie,
Psychosomatik und Psychotherapie im
Kindes- und Jugendalter
Gehlsheimer Str. 20
18147 Rostock

Telefonnummer:

0176-60981090

Eine Kopie der unterschriebenen Patienteninformation wird Ihnen ausgehändigt. Das Original verbleibt bei Ihrem Prüfarzt.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser Studie

Niemann-Pick-Suspicion-Index

Berechnung der Punkte für die NP-C-Risikobewertung

Patient:		Berichtsdatum:					
	Viszeral	Neurologisch	Psychiatrisch	Punkte			
Sehr hoch 40 Punkte pro Symptom		Vertikale supranukleäre Blickparese <input type="checkbox"/>					
		Gelastische Kataplexie <input type="checkbox"/>					
Hoch 20 Punkte pro Symptom	Prolongierter unklarer neonataler Ikterus oder prolongierte unklare neonatale Cholestase <input type="checkbox"/>		Präseniler kognitiver Verfall oder präsenile kognitive Demenz <input type="checkbox"/>				
	Isolierte ungeklärte Splenomegalie (in der Vergangenheit ± aktuell) mit oder ohne Hepatomegalie <input type="checkbox"/>						
Moderat 10 Punkte pro Symptom		Ataxie, Bewegungsungeschicklichkeit oder häufige Stürze <input type="checkbox"/>	Psychotische Symptome <input type="checkbox"/>				
		Dysarthrie und/oder Dysphagie <input type="checkbox"/>					
		Dystonie <input type="checkbox"/>					
Gering 5 Punkte pro Symptom		Erworbene und progressive Spastik <input type="checkbox"/>	Behandlungsresistente psychiatrische Symptome <input type="checkbox"/>				
			Andere psychiatrische Störungen <input type="checkbox"/>				
Zusätzlich 1 Punkt pro Symptom	Hydrops fetalis <input type="checkbox"/>	Hypotonie <input type="checkbox"/>	Störendes oder aggressives Verhalten im Kindes- und im Jugendalter <input type="checkbox"/>				
	Geschwister mit fetaler Aszites <input type="checkbox"/>	Entwicklungsverzögerung <input type="checkbox"/>					
		Krampfanfall (lokalisiert oder generalisiert) <input type="checkbox"/>					
		Myoklonus <input type="checkbox"/>					
GESAMT PRO KATEGORIE	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	=	<input type="checkbox"/>
	Viszeral + neurologisch	Viszeral + psychiatrisch	Psychiatrisch + neurologisch		+		
Kombinationen	40 Punkte <input type="checkbox"/>	+	40 Punkte <input type="checkbox"/>	+	20 Punkte <input type="checkbox"/>	=	<input type="checkbox"/>
Familienanamnese						+	
Grad 1: 40 Punkte	Eltern oder Geschwister mit NP-C <input type="checkbox"/>	+	Grad 2: 10 Punkte	Cousin/-e mit NP-C <input type="checkbox"/>	=	<input type="checkbox"/>	
GESAMTPUNKTZAHL DER NP-C-RISIKOBEWERTUNG = <input type="checkbox"/>							

Interpretation der Gesamtpunktzahl der NP-C-Risikobewertung:

<40	Geringe Wahrscheinlichkeit einer NP-C-Krankheit	Zuerst andere mögliche Ursachen ausschließen.
40–69	Moderate Wahrscheinlichkeit einer NP-C-Krankheit	Verlaufskontrolle erforderlich, rechtzeitige und sorgfältige erneute Untersuchung aller Symptome. Wenden Sie sich zur weiteren Besprechung an das NP-C-Überweisungszentrum in Ihrer Nähe.
≥70	Hohe Wahrscheinlichkeit einer NP-C-Krankheit	Wenden Sie sich an ein NP-C-Zentrum, um umgehend eine Diagnostik auf NP-C durchzuführen.

Thesen der Dissertation

1. Morbus Niemann-Pick Typ C (NPC) ist eine seltene autosomal-rezessive vererbte lysosomale Lipidstoffwechselkrankheit mit einer entwicklungsabhängigen Symptomatik. Während bei den frühen Formen somatische und neurologische Befunde im Vordergrund stehen, dominieren bei der adulten Form psychiatrische Symptome und Dystonien.
2. Da es vermutlich eine hohe Dunkelziffer der Erkrankung gibt, sollte das Screening in Risikogruppen verbessert werden, da es seit 2009 eine zugelassene medikamentösen Behandlung gibt, die die Progredienz des Krankheitsverlaufes bremst bzw. zu Symptomverbesserungen führt.
3. Eine solche Risikogruppe stellen Menschen mit einer Intelligenzminderung dar, da sie häufig psychiatrische Störungen und dazu noch neurologische Symptome wie Ataxie, Dysarthrie und Dystonien aufweisen.
4. In der evangelischen Förder- und Pflegeeinrichtung Michaelshof werden ca. 200 erwachsene Menschen mit Intelligenzminderung und weiteren unterschiedlichen Beeinträchtigungen betreut. Nach einem Vorscreening wurden mit vorliegendem Ethikvotum 50 Bewohner im Alter von 18-68 Jahren, von denen ein Einverständnis der gesetzlichen Betreuer vorlag, eingehend neurologisch untersucht.
5. Zur weiteren Einschätzung wurde der Niemann-Pick-Suspicion-Index (NPC-SI) verwendet. 11 Untersuchte wiesen einen Score über dem Cut-off von 40 auf.
6. Eine Überprüfung von Biomarkern in einem Speziallabor in Münster bei 6 dieser 11 Untersuchten erbrachte keine auffälligen Werte bei den Oxysterolen und der Chitotriosidase. Eine genetische Untersuchung erübrigte sich dadurch.
7. Ein Zusammenhang in der Kombination zwischen Alter, NPC-SI und vermutlichem IQ konnte nachgewiesen werden.
8. Die in der Untersuchung festgestellten neurologischen Befunde haben somit keinen prädiktorischen Wert hinsichtlich der Detektierung von NPC. Insbesondere die Ataxie ist oft multifaktoriell bedingt, wozu auch medikamentöse Einflüsse zählen können.
9. Die körperliche Untersuchung bei Patienten aus diesem Kollektiv ist schwierig und bedarf mehr Zeit und Einfühlungsvermögen.
10. Das untersuchte Kollektiv war sehr klein, und bezüglich des Alters sehr heterogen. Verallgemeinerungen sind deshalb an diesem erstmal auf NPC untersuchten Kollektivs von Menschen mit Intelligenzminderung nicht zulässig. Dazu bedarf es weiterer Untersuchungen an größeren Patientenkohorten.

Selbstständigkeitserklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis eingehalten.“

München, 9. Mai 2017

Constanze Pluta

Danksagung

Ich möchte besonders meinem Doktorvater Prof. Dr. med. habil. F. Häßler für die persönliche, stets freundliche und vor allem geduldige Hilfe und Unterstützung danken, sowie Herrn Dr. Reis für die Korrekturen der Statistik.

Außerdem möchte ich der Leitung des Michaelshofes danken, insbesondere Frau Katharina Krüger, für die nette und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt natürlich allen Pflegern und Mitarbeitern, die eine Untersuchung der Bewohner erst möglich gemacht haben und stets bereit waren Auskunft zu geben.

Den gesetzlichen Betreuern und Angehörigen der Bewohner gilt auch ein besonderer Dank, da sie mir gegenüber so viel Vertrauen aufbrachten.

Der größte Dank geht an die Bewohner selbst, die mir gegenüber so offen und freundlich waren und sich geduldig bis zur persönlichen Komfortgrenze untersuchen ließen.

Meinen Eltern und besonders meinem Bruder Nikolaus Pluta, sowie meinen Freunden, insbesondere Freyja Exner und Ihrer Mutter Cordula Brockmann, möchte ich von Herzen danken für ihre große Unterstützung und ihren Glauben an mich.

Literaturverzeichnis

¹ <http://www.michaelshof.de/chronik.php> (aufgerufen am 09.02.2014)

² Sevin, M., G. Lesca, N. Baumann, G. Millat, O. Lyon-Caen, M. T. Vanier, and F. Sedel. "The Adult Form of Niemann-Pick Disease Type C." *Brain* 130, no. 1 (November 21, 2006): 120–33. doi:10.1093/brain/awl260.

³ Leonard, Helen, and Xingyan Wen. "The Epidemiology of Mental Retardation: Challenges and Opportunities in the New Millennium." *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 8, no. 3 (2002): 117–34. doi:10.1002/mrdd.10031.

⁴ Häßler, Frank. *Intelligenzminderung: eine ärztliche Herausforderung*. Seite 15- 16, Berlin; Heidelberg [u.a.]: Springer, 2011.

⁵ Emerson, E. "Prevalence of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents with and without Intellectual Disability." *Journal of Intellectual Disability Research* 47, no. 1 (January 1, 2003): 51–58. doi:10.1046/j.1365-2788.2003.00464.x.

⁶ Dykens, E M. "Psychopathology in Children with Intellectual Disability." *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 41, no. 4 (May 2000): 407–17.

⁷ Emerson Und Hatton - 2007 - Mental Health of Children and Adolescents with Int.pdf." Accessed April 3, 2014. <http://bjp.rcpsych.org/content/191/6/493.full.pdf>.

⁸ Pogge, David L., John Stokes, Martin L. Buccolo, Stephen Pappalardo, and Philip D. Harvey. "Discovery of Previously Undetected Intellectual Disability by Psychological Assessment: A Study of Consecutively Referred Child and Adolescent Psychiatric Inpatients." *Research in Developmental Disabilities*. Accessed April 2, 2014. doi:10.1016/j.ridd.2014.03.012.

⁹ Einfeld, Stewart L., Louise A. Ellis, and Eric Emerson. "Comorbidity of Intellectual Disability and Mental Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review." *Journal of Intellectual & Developmental Disability* 36, no. 2 (June 1, 2011): 137–43. doi:10.1080/13668250.2011.572548.

¹⁰ Häßler, Frank. *Intelligenzminderung: eine ärztliche Herausforderung*. Berlin; Heidelberg [u.a.]: Springer, 2011. Seite 21 ff.

¹¹ Emerson, E. "Prevalence of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents with and without Intellectual Disability." *Journal of Intellectual Disability Research* 47, no. 1 (January 1, 2003): 51–58. doi:10.1046/j.1365-2788.2003.00464.x.

¹² M. McCarron et al. „Patterns of multimorbidity in an older population of persons with an intellectual disability: results from the intellectual disability supplement to the Irish longitudinal study on aging (IDS-TILDA)“ *Research in Developmental Disabilities* 34 (2013) Page 521–527

¹³ Emerson, E. "Prevalence of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents with and without Intellectual Disability." *Journal of Intellectual Disability Research* 47, no. 1 (January 1, 2003): 51–58. doi:10.1046/j.1365-2788.2003.00464.x.

¹⁴ "Cormack et Al. - 2007 - The Development of Intellectual Abilities in Pedia," *Epilepsie*, Volume 48, Issue 1 January 2007, Pages 201–204

¹⁵ Ackland, M J, and R W Wade. "Health Status of Victorian Special School Children." *Journal of Paediatrics and Child Health* 31, no. 5 (October 1995): 423–27.

¹⁶ Cans, C., L. Wilhelm, M. F. Baille, C. du Mazaubrun, H. Grandjean, and C. Rumeau-Rouquette. "Aetiological Findings and Associated Factors in Children with Severe Mental Retardation." *Developmental Medicine & Child Neurology* 41, no. 4 (1999): 233–39.

-
- ¹⁷ Möller, Hans-Jürgen, Gerd Laux, and Hans-Peter Kapfhammer. Seite 1096 ff. in *Psychiatrie Psychosomatik Psychotherapie*. Berlin: Springer, 2010.
- ¹⁸ Distler, Wolfgang, and Axel Riehn. *Notfälle in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Seite 106 ff. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-25096-5>.
- ¹⁹ Karch, Dieter. "Ursachen Der Mentalen Retardierung." URL: [Http://www. Kize. de/5-downloads/publikation33. Pdf](http://www.kize.de/5-downloads/publikation33.Pdf) (Stand: 24.04. 2009), 2002. <http://www.kize.de/5-downloads/publikation33.pdf>.
- ²⁰ Meyer-Wittkopf, M., H. Buxmann, M. Gonser, and K. Hamprecht. "Neues Zur Prä-Und Perinatalen Cytomegalovirus-Infektion." Accessed April 29, 2014. http://dgk.de/fileadmin/user_upload/Gesundheit-pdf/FORT_Meyer_Wittkopf_05.pdf.
- ²¹ Robert- Koch- Institut, Epidemiologisches Bulletin, Nr. 35, S. 290 vom 27. August 2004
- ²² Oechsle, M, I Puchta, and Klaus-Peter Schaps. *Gynäkologie mit ... 83 Tabellen ; [GK2]*. Seite 118f. Heidelberg: Springer, 2007.
- ²³ Robertson, C, and N Finer. "Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Outcome at 3.5 Years." *Developmental Medicine and Child Neurology* 27, no. 4 (August 1985): 473–84.
- ²⁴ Möller, Hans-Jürgen, Gerd Laux, and Hans-Peter Kapfhammer. Seite 1115 in *Psychiatrie Psychosomatik Psychotherapie*. Berlin: Springer, 2010.
- ²⁵ May, Philip A, J Phillip Gossage, Wendy O Kalberg, Luther K Robinson, David Buckley, Melanie Manning, and H Eugene Hoyme. "Prevalence and Epidemiologic Characteristics of FASD from Various Research Methods with an Emphasis on Recent in-School Studies." *Developmental Disabilities Research Reviews* 15, no. 3 (2009): 176–92. doi:10.1002/ddrr.68.
- ²⁶ Landgraf, Mirjam N., Monika Nothacker, Florian Heinen. "Diagnosis of Fetal Alcohol Syndrome (FAS): German Guideline Version 2013." *European Journal of Paediatric Neurology* 17, no. 5 (September 2013): 437–46. doi:10.1016/j.ejpn.2013.03.008.
- ²⁷ Rauch A et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained develop- mental delay or mental retardation. *Am J Med Ge- net A* 2006; 140 (19): 2063–2074.
- ²⁸ Möller, Hans-Jürgen, Gerd Laux, and Hans-Peter Kapfhammer. *Psychiatrie Psychosomatik Psychotherapie*. Seite 1113, Berlin: Springer, 2010
- ²⁹ Horsthemke, Bernhard, and Joseph Wagstaff. "Mechanisms of Imprinting of the Prader-Willi/Angelman Region." *American Journal of Medical Genetics. Part A* 146A, no. 16 (August 15, 2008): 2041–52. doi:10.1002/ajmg.a.32364.
- ³⁰ Nixon, Gillian M, and Robert T Brouillette. "Sleep and Breathing in Prader-Willi Syndrome." *Pediatric Pulmonology* 34, no. 3 (September 2002): 209–17. doi:10.1002/ppul.10152.
- ³¹ Möller, Hans-Jürgen, Gerd Laux, and Hans-Peter Kapfhammer. *Psychiatrie Psychosomatik Psychotherapie*. Seite 1115 Berlin: Springer, 2010.
- ³² Beck, Michael. "Therapie Lysosomaler Speicherkrankheiten." *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A* 98, no. 34–35 (2001): 2188–91.
- ³³ Vanier, Marie T. "Review Niemann-Pick Disease Type C," no. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:16 (2010). <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1750-1172-5-16.pdf>.
- ³⁴ Crocker, Allen C. "The Cerebral Defect in Tay-Sachs Disease and Niemann-Pick Disease*." *Journal of Neurochemistry* 7, no. 1 (1961): 69–80. doi:10.1111/j.1471-4159.1961.tb13499.x.

-
- ³⁶ Patterson, Marc C., Christian J. Hendriksz, Mark Walterfang, Frederic Sedel, Marie T. Vanier, and Frits Wijburg. "Recommendations for the Diagnosis and Management of Niemann–Pick Disease Type C: An Update." *Molecular Genetics and Metabolism* 106, no. 3 (July 2012): 330–344. doi:10.1016/j.ymgme.2012.03.012.
- ³⁷ Pinto, Rui, Carla Caseiro, Manuela Lemos, Lurdes Lopes, Augusta Fontes, Helena Ribeiro, Eugénia Pinto, et al. "Prevalence of Lysosomal Storage Diseases in Portugal." *European Journal of Human Genetics* 12, no. 2 (December 17, 2003): 87–92. doi:10.1038/sj.ejhg.5201044.
- ³⁸ Poorthuis, B. J. H. M., R. A. Wevers, W. J. Kleijer, J. E. M. Groener, J. G. N. de Jong, S. van Weely, K. E. Niezen-Koning, and O. P. van Diggelen. "The Frequency of Lysosomal Storage Diseases in The Netherlands." *Human Genetics* 105, no. 1–2 (August 1, 1999): 151–156. doi:10.1007/s004399900075.
- ³⁹ Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, and Carey WF. "Prevalence of Lysosomal Storage Disorders." *JAMA* 281, no. 3 (January 20, 1999): 249–254. doi:10.1001/jama.281.3.249.
- ⁴⁰ Vanier, M. T., and G. Millat. "Niemann–Pick Disease Type C." *Clinical Genetics* 64, no. 4 (2003): 269–281.
- ⁴¹ Higgins, Maureen E., Joanna P. Davies, Fannie W. Chen, and Yiannis A. Ioannou. "Niemann–Pick C1 Is a Late Endosome-Resident Protein That Transiently Associates with Lysosomes and the Trans-Golgi Network." *Molecular Genetics and Metabolism* 68, no. 1 (September 1999): 1–13. doi:10.1006/mgme.1999.2882.
- ⁴² Pentchev, P. G., M. E. Comly, H. S. Kruth, M. T. Vanier, D. A. Wenger, S. Patel, and R. O. Brady. "A Defect in Cholesterol Esterification in Niemann–Pick Disease (type C) Patients." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 82, no. 23 (December 1, 1985): 8247–8251.
- ⁴³ Lloyd-Evans, Emyr, and Frances M. Platt. "Lipids on Trial: The Search for the Offending Metabolite in Niemann–Pick Type C Disease." *Traffic* 11, no. 4 (April 1, 2010): 419–28. doi:10.1111/j.1600-0854.2010.01032.x.
- ⁴⁴ Patel, Shutish C., Sundar Suresh, Ujendra Kumar, C. Y. Hu, Adele Cooney, E. Joan Blanchette-Mackie, Edward B. Neufeld, et al. "Localization of Niemann–Pick C1 Protein in Astrocytes: Implications for Neuronal Degeneration in Niemann–Pick Type C Disease." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, no. 4 (February 16, 1999): 1657–1662.
- ⁴⁵ Naureckiene, Saule, David E. Sleat, Henry Lackland, Anthony Fensom, Marie T. Vanier, Robert Wattiaux, Michel Jadot, and Peter Lobel. "Identification of HE1 as the Second Gene of Niemann–Pick C Disease." *Science* 290, no. 5500 (December 22, 2000): 2298–2301. doi:10.1126/science.290.5500.2298.
- ⁴⁶ Higgins, Maureen E., Joanna P. Davies, Fannie W. Chen, and Yiannis A. Ioannou. "Niemann–Pick C1 Is a Late Endosome-Resident Protein That Transiently Associates with Lysosomes and the Trans-Golgi Network." *Molecular Genetics and Metabolism* 68, no. 1 (September 1999): 1–13. doi:10.1006/mgme.1999.2882.
- ⁴⁷ Liscum, Laura, and Stephen L. Sturley. "Intracellular Trafficking of Niemann–Pick C Proteins 1 and 2: Obligate Components of Subcellular Lipid Transport." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1685, no. 1–3 (October 11, 2004): 22–27. doi:10.1016/j.bbalip.2004.08.008.
- ⁴⁸ Vanier, M. T., and G. Millat. "Niemann–Pick Disease Type C." *Clinical Genetics* 64, no. 4 (2003): 269–281.
- ⁴⁹ Vanier, Marie T. "Review Niemann–Pick Disease Type C," no. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:16 (2010). <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1750-1172-5-16.pdf>.
- ⁵⁰ Patterson, Marc C., Christian J. Hendriksz, Mark Walterfang, Frederic Sedel, Marie T. Vanier, and Frits Wijburg. "Recommendations for the Diagnosis and Management of Niemann–Pick Disease Type C: An Update." *Molecular Genetics and Metabolism* 106, no. 3 (July 2012): 330–344. doi:10.1016/j.ymgme.2012.03.012.
- ⁵¹ Vanier, M. T., and G. Millat. "Niemann–Pick Disease Type C." *Clinical Genetics* 64, no. 4 (2003): 269–81.
- ⁵² Vanier, Marie T. "Review Niemann–Pick Disease Type C," no. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:16 (2010). <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1750-1172-5-16.pdf>.

-
- ⁵³ Vanier, Marie T. "Review Niemann-Pick Disease Type C," no. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:16 (2010). <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1750-1172-5-16.pdf>.
- ⁵⁴ Sevin, M., G. Lesca, N. Baumann, G. Millat, O. Lyon-Caen, M. T. Vanier, and F. Sedel. "The Adult Form of Niemann-Pick Disease Type C." *Brain* 130, no. 1 (November 21, 2006): 120–133. doi:10.1093/brain/awl260.
- ⁵⁵ Mengel, Eugen, Hans-Hermann Klünemann, Charles M. Lourenço, Christian J. Hendriksz, Frédéric Sedel, Mark Walterfang, and Stefan A. Kolb. "Niemann-Pick Disease Type C Symptomatology: An Expert-Based Clinical Description." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8, no. 1 (2013): 166.
- ⁵⁶ Walterfang, FRANZCP, Mark, Ph.D., Michael Fietz, FRACP, Michael Fahey, FRANZCP, Danny Sullivan, B.Sc. (Hons), Pamela Leane, FRANZCP, Ph.D., Dan Lubman, and FRANZCP, Dennis Velakoulis. "The Neuropsychiatry of Niemann-Pick Type C Disease in Adulthood." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 18, no. 2 (March 1, 2006): 158–170.
- ⁵⁷ Josephs, K. A., M. W. Van Gerpen, and J. A. Van Gerpen. "Adult Onset Niemann-Pick Disease Type C Presenting with Psychosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74, no. 4 (April 1, 2003): 528–529. doi:10.1136/jnnp.74.4.528.
- ⁵⁸ Sandu, Sabine, Sabine Jackowski-Dohrmann, Axel Ladner, Michael Haberhausen, and Christian Bachmann. "Niemann-Pick Disease Type C1 Presenting with Psychosis in an Adolescent Male." *European Child & Adolescent Psychiatry* 18, no. 9 (September 1, 2009): 583–585. doi:10.1007/s00787-009-0010-2.
- ⁵⁹ Campo, J V, R Stowe, G Slomka, D Byler, and B Gracious. "Psychosis as a Presentation of Physical Disease in Adolescence: A Case of Niemann-Pick Disease, Type C." *Developmental Medicine and Child Neurology* 40, no. 2 (February 1998): 126–129.
- ⁶⁰ Shulman, L M, N J David, and W J Weiner. "Psychosis as the Initial Manifestation of Adult-Onset Niemann-Pick Disease Type C." *Neurology* 45, no. 9 (September 1995): 1739–1743.
- ⁶¹ Solomon, David, A Charles Winkelman, David S. Zee, Lawrence Gray, and Jean Büttner-Ennever. "Niemann-Pick Type C Disease in Two Affected Sisters: Ocular Motor Recordings and Brain-Stem Neuropathology." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1039, no. 1 (2005): 436–45. doi:10.1196/annals.1325.041.
- ⁶² Pineda, M., J.E. Wraith, E. Mengel, F. Sedel, W.-L. Hwu, M. Rohrbach, B. Bembi, M. Walterfang, G.C. Korenke, and T. Marquardt. "Miglustat in Patients with Niemann-Pick Disease Type C (NP-C): A Multicenter Observational Retrospective Cohort Study." *Molecular Genetics and Metabolism* 98, no. 3 (November 2009): 243–249. doi:10.1016/j.ymgme.2009.07.003.
- ⁶³ Ginocchio, Virginia Maria, Adele D'Amico, Enrico Bertini, Ferdinando Ceravolo, Andrea Dardis, Daniela Verrigni, Bruno Bembi, Carlo Dionisi-Vici, and Federica Deodato. "Efficacy of Miglustat in Niemann-Pick C Disease: A Single Centre Experience." *Molecular Genetics and Metabolism* 110, no. 3 (November 2013): 329–335. doi:10.1016/j.ymgme.2013.07.019.
- ⁶⁴ Copyright © 1996 *Tutis Vilis and Douglas Tweed* University of Western Ontario London Ontario Canada Updated October 28, 2005
- ⁶⁵ Erickson, R. P., W. S. Garver, F. Camargo, G. S. Hossain, and R. A. Heidenreich. "Pharmacological and Genetic Modifications of Somatic Cholesterol Do Not Substantially Alter the Course of CNS Disease in Niemann-Pick C Mice." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 23, no. 1 (February 2000): 54–62.
- ⁶⁶ Helquist, Paul, Frederick R. Maxfield, Norbert L. Wiech, and Olaf Wiest. "Treatment of Niemann-Pick Type C Disease by Histone Deacetylase Inhibitors." *Neurotherapeutics* 10, no. 4 (October 2013): 688–97. doi:10.1007/s13311-013-0217-2.
- ⁶⁷ Lloyd-Evans, Emyr, Anthony J. Morgan, Xingxuan He, David A. Smith, Elena Elliot-Smith, Daniel J. Sillence, Grant C. Churchill, Edward H. Schuchman, Antony Galione, and Frances M. Platt. "Niemann-Pick Disease Type C1 Is a Sphingosine Storage Disease That Causes Dereglulation of Lysosomal Calcium." *Nature Medicine* 14, no. 11 (November 2008): 1247–55. doi:10.1038/nm.1876.

-
- ⁶⁸ Vázquez, Mary Carmen, Elisa Balboa, Alejandra R. Alvarez, and Silvana Zanlungo. "Oxidative Stress: A Pathogenic Mechanism for Niemann-Pick Type C Disease." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012 (2012): 1–11. doi:10.1155/2012/205713.
- ⁶⁹ Patterson, Marc C., Darleen Vecchio, Helena Prady, Larry Abel, and James E. Wraith. "Miglustat for Treatment of Niemann-Pick C Disease: A Randomised Controlled Study." *The Lancet. Neurology* 6, no. 9 (September 2007): 765–72. doi:10.1016/S1474-4422(07)70194-1.
- ⁷⁰ Lachmann, Robin H. "Miglustat: Substrate Reduction Therapy for Glycosphingolipid Lysosomal Storage Disorders." *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)* 42, no. 1 (January 2006): 29–38. doi:10.1358/dot.2006.42.1.937457.
- ⁷¹ Ramirez, Charina M., Benny Liu, Anna M. Taylor, Joyce J. Repa, Dennis K. Burns, Arthur G. Weinberg, Stephen D. Turley, and John M. Dietschy. "Weekly Cyclodextrin Administration Normalizes Cholesterol Metabolism in Nearly Every Organ of the Niemann-Pick Type C1 Mouse and Markedly Prolongs Life." *Pediatric Research* 68, no. 4 (October 2010): 309–15. doi:10.1203/PDR.0b013e3181ee4dd2.
- ⁷² Pipalia, Nina H., Casey C. Cosner, Amy Huang, Anamitra Chatterjee, Pauline Bourbon, Nathan Farley, Paul Helquist, Olaf Wiest, and Frederick R. Maxfield. "Histone Deacetylase Inhibitor Treatment Dramatically Reduces Cholesterol Accumulation in Niemann-Pick Type C1 Mutant Human Fibroblasts." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, no. 14 (April 5, 2011): 5620–25. doi:10.1073/pnas.1014890108.
- ⁷³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01747135>, (aufgerufen am 18.02.2016)
- ⁷⁴ Patterson, Marc C., Christian J. Hendriksz, Mark Walterfang, Frederic Sedel, Marie T. Vanier, and Frits Wijburg. "Recommendations for the Diagnosis and Management of Niemann–Pick Disease Type C: An Update." *Molecular Genetics and Metabolism* 106, no. 3 (July 2012): 330–44. doi:10.1016/j.ymgme.2012.03.012.
- ⁷⁵ Jiang, Xuntian, Rohini Sidhu, Forbes D. Porter, Nicole M. Yanjanin, Anneliese O. Speak, Danielle Taylor te Vrugte, Frances M. Platt, et al. "A Sensitive and Specific LC-MS/MS Method for Rapid Diagnosis of Niemann-Pick C1 Disease from Human Plasma." *Journal of Lipid Research* 52, no. 7 (July 1, 2011): 1435–45. doi:10.1194/jlr.D015735.
- ⁷⁶ Vanier, Marie T. "Review Niemann-Pick Disease Type C," no. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:16 (2010). <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1750-1172-5-16.pdf>.
- ⁷⁷ Wijburg, F A, F Sedel, M Pineda, C J Hendriksz, M Fahey, M Walterfang, M C Patterson, J E Wraith, and S A Kolb. "Development of a Suspicion Index to Aid Diagnosis of Niemann-Pick Disease Type C." *Neurology* 78, no. 20 (May 15, 2012): 1560–67. doi:10.1212/WNL.0b013e3182563b82.
- ⁷⁸ Patterson, Marc C., Christian J. Hendriksz, Mark Walterfang, Frederic Sedel, Marie T. Vanier, and Frits Wijburg. "Recommendations for the Diagnosis and Management of Niemann–Pick Disease Type C: An Update." *Molecular Genetics and Metabolism* 106, no. 3 (July 2012): 330–44. doi:10.1016/j.ymgme.2012.03.012.
- ⁷⁹ Stampfer, Miriam, Susanne Theiss, Yasmina Amraoui, Xuntian Jiang, Sigrid Keller, Daniel S. Ory, Eugen Mengel, Christine Fischer, and Heiko Runz. "Niemann-Pick Disease Type C Clinical Database: Cognitive and Coordination Deficits Are Early Disease Indicators." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8, no. 1 (2013): 35.
- ⁸⁰ Jiang, Xuntian, Rohini Sidhu, Forbes D. Porter, Nicole M. Yanjanin, Anneliese O. Speak, Danielle Taylor te Vrugte, Frances M. Platt, et al. "A Sensitive and Specific LC-MS/MS Method for Rapid Diagnosis of Niemann-Pick C1 Disease from Human Plasma." *Journal of Lipid Research* 52, no. 7 (July 1, 2011): 1435–45. doi:10.1194/jlr.D015735.
- ⁸¹ <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamt12013/block-f70-f79.htm> (aufgerufen am 29.01.2015)

-
- ⁸² Schroyen et al „Health Problems in People with intellectual disability in general practice: a comparative study“ *Family Practice* Vol. 17, No 5, Page 405- 407 (Oxford University Press 2000)
- ⁸³ Charlot, L., S. Abend, P. Ravin, K. Mastis, A. Hunt, and C. Deutsch. “Non-Psychiatric Health Problems among Psychiatric Inpatients with Intellectual Disabilities: Medical Problems of Psych Inpatients with ID.” *Journal of Intellectual Disability Research* 55, no. 2 (February 2011): 199–209. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01294.x.
- ⁸⁴ Bilder, Deborah A., J. Kay Noel, Erin R. Baker, William Irish, Yinpu Chen, Markus J. Merilainen, Suyash Prasad, and Barbara J. Winslow. “Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria.” *Developmental Neuropsychology* 41, no. 4 (May 18, 2016): 245–60. doi:10.1080/87565641.2016.1243109.
- ⁸⁵ Haessler, Frank, Franziska Gaese, Michael Huss, Christoph Kretschmar, Marc Brinkman, Helmut Peters, Samuel Elstner, Michael Colla, and David Pittrow. “Characterization, Treatment Patterns, and Patient-Related Outcomes of Patients with Fragile X Syndrome in Germany: Final Results of the Observational EXPLAIN-FXS Study.” *BMC Psychiatry* 16, no. 1 (December 2016). doi:10.1186/s12888-016-1020-5.
- ⁸⁶ Hunter, Sandra K., Hugo M. Pereira, and Kevin G. Keenan. “The Aging Neuromuscular System and Motor Performance.” *Journal of Applied Physiology* 121, no. 4 (October 1, 2016): 982–95. doi:10.1152/jappphysiol.00475.2016.
- ⁸⁷ Kaddumukasa, Mark, Leviticus Mugenyi, Martin N. Kaddumukasa, Edward Ddumba, Michael Devereaux, Anthony Furlan, Martha Sajatovic, and Elly Katabira. “Prevalence and Incidence of Neurological Disorders among Adult Ugandans in Rural and Urban Mukono District; a Cross-Sectional Study.” *BMC Neurology* 16, no. 1 (December 2016). doi:10.1186/s12883-016-0732-y.
- ⁸⁸ Dewhurst, F., M. J. Dewhurst, W. K. Gray, E. Aris, G. Orega, W. Howlett, N. Warren, and R. W. Walker. “The Prevalence of Neurological Disorders in Older People in Tanzania.” *Acta Neurologica Scandinavica* 127 (2013). doi:10.1111/j.1600-0404.2012.01709.x.
- ⁸⁹ Szabó, E, N Erdei, and Sz Bene. “A Comparative Study of the Physical Development and Motor Performance of Mentally Non-Handicapped Children and Children with Intellectual and Development Disabilities.” *Acta Physiologica Hungarica* 102, no. 3 (September 2015): 311–23. doi:10.1556/036.102.2015.3.9.
- ⁹⁰ Stampfer, Miriam, Susanne Theiss, Yasmina Amraoui, Xuntian Jiang, Sigrid Keller, Daniel S. Ory, Eugen Mengel, Christine Fischer, and Heiko Runz. “Niemann-Pick Disease Type C Clinical Database: Cognitive and Coordination Deficits Are Early Disease Indicators.” *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8, no. 1 (2013): 35.
- ⁹¹ http://sonderpaedagoge.de/geschichte/wiki/index.php?title=Geistige_Behinderung&printable=yes
(aufgerufen am 21.12.2015)
- ⁹² Solomon, David, A Charles Winkelman, David S. Zee, Lawrence Gray, and Jean Büttner-Ennever. “Niemann-Pick Type C Disease in Two Affected Sisters: Ocular Motor Recordings and Brain-Stem Neuropathology.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1039, no. 1 (2005): 436–45. doi:10.1196/annals.1325.041.
- ⁹³ Schaafsma, Joanna D., Nir Giladi, Yacov Balash, Anna L. Bartels, Tanya Gurevich, and Jeffrey M. Hausdorff. “Gait Dynamics in Parkinson’s Disease: Relationship to Parkinsonian Features, Falls and Response to Levodopa.” *Journal of the Neurological Sciences* 212, no. 1–2 (August 15, 2003): 47–53.
- ⁹⁴ Moreau, C., S. Cantiniaux, A. Delval, L. Defebvre, and J.-P. Azulay. “[Gait disorders in Parkinson’s disease: and pathophysiological approaches].” *Revue Neurologique* 166, no. 2 (February 2010): 158–67. doi:10.1016/j.neurol.2009.05.010.

⁹⁵ Damon-Perrière, Nathalie, François Tison, and Wassilios G. Meissner. "[Multiple system atrophy]." *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillessement* 8, no. 3 (September 2010): 179–91. doi:10.1684/pnv.2010.0212.